

**JP09040557**

Publication Title:

No title available

Abstract:

Abstract not available for JP09040557 Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

-----  
Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-40557

(43)公開日 平成9年(1997)2月10日

(51)Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/40	A E D		A 6 1 K 31/40	A E D
31/41	A D U		31/41	A D U
31/415	A C P		31/415	A C P
31/435			31/435	
31/44			31/44	

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 55 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平8-125226	(71)出願人	000002956 田辺製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号
(22)出願日	平成8年(1996)5月21日	(72)発明者	山田 幸一郎 埼玉県南埼玉郡白岡町新白岡3丁目34番地7
(31)優先権主張番号	特願平7-125505	(72)発明者	彦田 匡毅 埼玉県志木市柏町2丁目16番19号
(32)優先日	平7(1995)5月25日	(72)発明者	鹿野 俊朗 埼玉県川口市北原台2丁目12番32号
(33)優先権主張国	日本(J P)	(72)発明者	長崎 正明 埼玉県大宮市大字東宮下1349番地40
		(74)代理人	弁理士 箕浦 繁夫

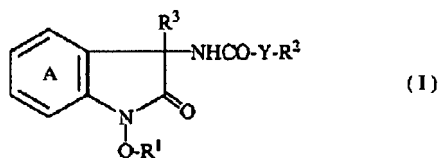
(54)【発明の名称】 医薬組成物

(57)【要約】

【課題】 本発明は、優れたコレシストキニン拮抗作用を示す2-オキシインドリン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物を提供するものである。

【解決手段】 一般式 (I)

【化28】



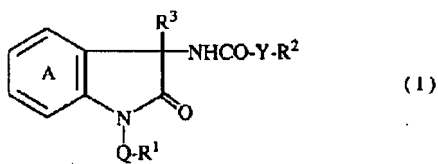
す。)で示される2-オキシインドリン誘導体又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物x。

(但し、環Aは置換又は非置換ベンゼン環、R¹は水素原子、シクロアルキル基、置換もしくは非置換アリール基、含窒素複素環式基、含酸素複素環式基、含硫複素環式基、窒素原子及び酸素原子を含む複素環式基、窒素原子及び硫黄原子を含む複素環式基等、R²は置換もしくは非置換アリール基等、R³は置換又は非置換低級アルキル基、Qは単結合手又は低級アルキレン基、Yは単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を表

## 【特許請求の範囲】

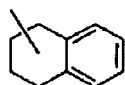
## 【請求項1】 一般式(I)

## 【化1】



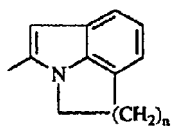
(但し、環Aは置換又は非置換ベンゼン環、R¹は水素原子、シクロアルキル基、置換もしくは非置換アリール基、含窒素複素環式基、含酸素複素環式基、含硫複素環式基、窒素原子及び酸素原子を含む複素環式基、窒素原子及び硫黄原子を含む複素環式基、低級アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、シアノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、オキシラニル基又は2-(低級アルキルチオ)-1-ヒドロキシエチル基、R²は置換もしくは非置換アリール基、式

## 【化2】



で示される基、置換もしくは非置換含窒素複素単環式基、置換もしくは非置換含窒素複素二環式基、式

## 【化3】

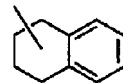


(但し、nは1又は2を表す。)で示される基、含酸素複素環式基、含硫複素環式基、窒素原子及び酸素原子を含む複素環式基又は窒素原子及び硫黄原子を含む複素環式基、R³は置換又は非置換低級アルキル基、Qは単結合手又は低級アルキレン基、Yは単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を表す。)で示される2-オキシインドリン誘導体又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項2】 環Aが低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゼン環；R¹が水素原子；シクロアルキル基；ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいアリール基；含窒素複素環式基；含酸素複素環式基；含硫複素環式基；窒素原子及び酸素原子を含む複素環式基；窒素原子及び硫黄原子を含む複素環式基；低級アルコキシ基；エステル化されていてもよいカルボキシ基；シアノ基；低級アルキルチオ基；低級アルキルスルフィニル基；低級アルキルスルホニル基；オキシラニル基；又は2-(低級アル

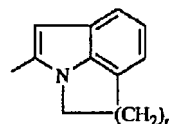
キルチオ)-1-ヒドロキシエチル基；R²がハロゲン原子、ヒドロキシ基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいアリール基；式

## 【化4】



で示される基；ホルミル基、低級アルコキシカルボニル基及びシアノ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよい含窒素複素単環式基もしくは含窒素複素二環式基；式

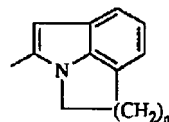
## 【化5】



(但し、nは1又は2を表す。)で示される基；含酸素複素環式基；含硫複素環式基；窒素原子及び酸素原子を含む複素環式基；又は窒素原子及び硫黄原子を含む複素環式基；R³がエステル化されていてもよいカルボキシ基、シアノ基及びテトラゾリル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基；Qが単結合手；又は低級アルキレン基；Yが単結合手；低級アルキレン基；又は低級アルケニレン基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 環Aが低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゼン環；R¹が水素原子；シクロアルキル基；ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいアリール基；エステル化されていてもよいカルボキシ基；低級アルキルチオ基；又は2-(低級アルキルチオ)-1-ヒドロキシエチル基；R²がハロゲン原子、ヒドロキシ基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいアリール基；含窒素複素二環式基；式

## 【化6】

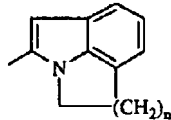


(但し、nは1又は2を表す。)で示される基；含酸素複素環式基；又は含硫複素環式基；R³がエステル化されていてもよいカルボキシ基、シアノ基及びテトラゾリル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基；Qが単結合手；又は低級アルキレン基；Yが単結合手；又は低級アルケニレン基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】 環Aが低級アルキル基及び低級アルコキシ

シ基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゼン環；R<sup>1</sup>が水素原子；シクロアルキル基；又はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいアリール基；R<sup>2</sup>がハロゲン原子、ヒドロキシ基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいアリール基；含窒素複素二環式基；式

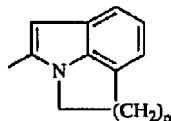
【化7】



(但し、nは1又は2を表す。)で示される基；含酸素複素環式基；又は含硫複素環式基；R<sup>3</sup>がエステル化されていてもよいカルボキシル基、シアノ基及びテトラゾリル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基；Qが単結合手；又は低級アルキレン基；Yが単結合手；又は低級アルケニレン基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項5】 環Aが低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゼン環；R<sup>1</sup>が水素原子；シクロアルキル基；又はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル基；R<sup>2</sup>がナフチル基；ハロゲノフェニル基；インドリル基；キノリル基；イソキノリル基；式

【化8】



(但し、nは1又は2を表す。)で示される基；ベンゾチオフェニル基；ベンゾフラニル基；又はクマリル基；R<sup>3</sup>がエステル化されていてもよいカルボキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、Qが単結合手；又は低級アルキレン基；Yが単結合手である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項6】 環Aが低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環、R<sup>1</sup>がハロゲノフェニル基又はシクロヘキシル基、R<sup>2</sup>がインドリル基、キノリル基又はイソキノリル基、R<sup>3</sup>がエステル化されていてもよいカルボキシル基で置換された低級アルキル基、Qが単結合手、Yが単結合手である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項7】 環Aが低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環、R<sup>1</sup>がハロゲノフェニル基、R<sup>2</sup>がイソキノリル基、R<sup>3</sup>がエステル化されていてもよいカルボキシル基で置換された低級アルキル基、Qが単結合手、Yが単結合

手である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項8】 (S)-3-[1-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-イソキノリル)カルボニルアミノ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸、そのエステル又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

【請求項9】 コレシストキニン拮抗薬である請求項1、2、3、4、5、6、7又は8記載の医薬組成物。

【請求項10】 急性肝炎、慢性肝炎、過剰胆汁分泌、肝癌、インスリンノーマ、高インスリン血症、過敏性腸症候群、逆流性食道炎、過剰胃液分泌、胆石痛、悪心、嘔吐、食欲不振、消化不良の予防・治療剤である請求項1、2、3、4、5、6、7、8又は9記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】コレシストキニン(CCK)は、胃腸組織および中枢神経系に存在する脳・腸ペプチドであり、膵酵素分泌の制御や食欲調節に関係する物質として知られており、結腸運動の促進、胆嚢収縮、膵酵素分泌の促進、胃内容物排出の抑制などの作用を有すると考えられている(ドラッグ・ニュース・アンド・パースペクティブズ(Drug News & Perspectives)7(2), PP87-95, March, 1994)。又、コレシストキニンは中枢神経系でドパミンと共存していることから、ドパミン作動系の機能に関係する役割を有していると考えられている(トレンドズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス(Trends in Pharmacological Science), 12, PP232-236, 1991)。

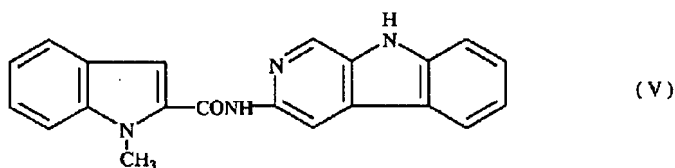
【0003】このコレシストキニンに対し拮抗作用を示す物質は、膵臓障害、胃腸系疾患、他の消化器系疾患などの予防または治療に有効であるとして、現在までに多数の拮抗性物質が研究されてきている。例えば、コレシストキニン拮抗物質としてベンゾトリプトなどのアミノ酸誘導体が知られているが、その作用は比較的弱く、又、作用の持続が短いこと、不安定であること、および吸収がよくないことなどの点で必ずしも満足できるものではない。

【0004】非ペプチド系拮抗物質としては、特開平2

111774号公報にはベンゾジアゼピン化合物が、特開平2-28181号公報にはチエノアゼピン化合物が開示されている。さらに、特開昭64-68369号公報には、式(V)の化合物

【0005】

【化9】



【0006】を含むβ-カルボリン誘導体が開示されている。

【0007】

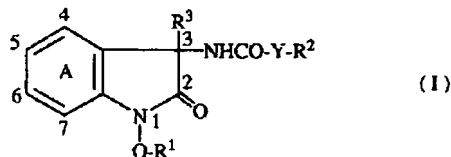
【発明が解決しようとする課題】本発明は、コレシストキニンに対し優れた拮抗作用を示す新規2-オキシインドリン誘導体を有効成分とする医薬組成物を提供するものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明は、式(I)

【0009】

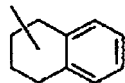
【化10】



【0010】(但し、環Aは置換又は非置換ベンゼン環、R<sup>1</sup>は水素原子、シクロアルキル基、置換もしくは非置換アリール基、含窒素複素環式基、含酸素複素環式基、含硫複素環式基、窒素原子及び酸素原子を含む複素環式基、窒素原子及び硫黄原子を含む複素環式基、低級アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、シアノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、オキシラニル基又は2-(低級アルキルチオ)-1-ヒドロキシエチル基、R<sup>2</sup>は置換もしくは非置換アリール基、式

【0011】

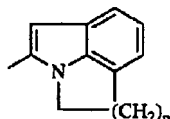
【化11】



【0012】で示される基、置換もしくは非置換含窒素複素単環式基、置換もしくは非置換含窒素複素二環式基、式

【0013】

【化12】



【0014】(但し、nは1又は2を表す。)で示される基、含酸素複素環式基、含硫複素環式基、窒素原子及

び酸素原子を含む複素環式基又は窒素原子及び硫黄原子を含む複素環式基、R<sup>3</sup>は置換又は非置換低級アルキル基、Qは単結合手又は低級アルキレン基、Yは単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を表す。)で示される2-オキシインドリン誘導体(I)又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分とする医薬組成物に関する。

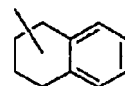
【0015】本発明の有効成分である2-オキシインドリン誘導体(I)及びその薬理的に許容しうる塩は、優れたコレシストキニン拮抗作用を有するため、本発明の医薬組成物は抗コレシストキニン拮抗薬として、また、肝臓障害、胃腸系疾患あるいは食欲調節系疾患の予防・治療剤として有用である。

【0016】

【発明の実施の形態】本発明の有効成分である2-オキシインドリン誘導体(I)の具体例としては、一般式(I)において、環Aが低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゼン環；R<sup>1</sup>が水素原子；シクロアルキル基；ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいアリール基；含窒素複素環式基；含酸素複素環式基；含硫複素環式基；窒素原子及び酸素原子を含む複素環式基；窒素原子及び硫黄原子を含む複素環式基；低級アルコキシ基；エステル化されていてもよいカルボキシル基；シアノ基；低級アルキルチオ基；低級アルキルスルフィニル基；低級アルキルスルホニル基；オキシラニル基；又は2-(低級アルキルチオ)-1-ヒドロキシエチル基；R<sup>2</sup>がハロゲン原子、ヒドロキシ基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいアリール基；式

【0017】

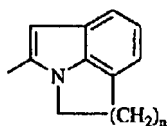
【化13】



【0018】で示される基；ホルミル基、低級アルコキシカルボニル基及びシアノ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよい含窒素複素単環式基もしくは含窒素複素二環式基；式

【0019】

【化14】

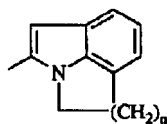


【0020】(但し、 $n$ は1又は2を表す。)で示される基；含酸素複素環式基；含硫複素環式基；窒素原子及び酸素原子を含む複素環式基；又は窒素原子及び硫黄原子を含む複素環式基； $R^3$ がエステル化されていてもよいカルボキシル基、シアノ基及びテトラゾリル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基； $Q$ は単結合手；又は低級アルキレン基； $Y$ は単結合手；低級アルキレン基；又は低級アルケニレン基である化合物があげられる。

【0021】薬効上好ましい化合物(1)は、環Aが低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゼン環； $R^1$ が水素原子；シクロアルキル基；ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいアリール基；エステル化されていてもよいカルボキシル基；低級アルキルチオ基；又は2-（低級アルキルチオ）1-ヒドロキシエチル基； $R^2$ がハロゲン原子、ヒドロキシ基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいアリール基；含窒素複素二環式基；式

【0022】

【化15】

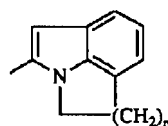


【0023】(但し、 $n$ は1又は2を表す。)で示される基；含酸素複素環式基；又は含硫複素環式基； $R^3$ がエステル化されていてもよいカルボキシル基、シアノ基及びテトラゾリル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基； $Q$ が単結合手；又は低級アルキレン基； $Y$ が単結合手；又は低級アルケニレン基である化合物である。

【0024】薬効上更に好ましい化合物(1)は、環Aが低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されたベンゼン環； $R^1$ が水素原子；シクロアルキル基；ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいアリール基； $R^2$ がハロゲン原子、ヒドロキシ基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいアリール基；含窒素複素二環式基；式

【0025】

【化16】

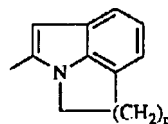


【0026】(但し、 $n$ は1又は2を表す。)で示される基；含酸素複素環式基；又は含硫複素環式基； $R^3$ がエステル化されていてもよいカルボキシル基、シアノ基及びテトラゾリル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基； $Q$ が単結合手；又は低級アルキレン基； $Y$ が単結合手；又は低級アルケニレン基である化合物である。

【0027】薬効上更に好ましい化合物(1)は、環Aが低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゼン環； $R^1$ が水素原子；シクロアルキル基；又はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル基； $R^2$ がナフチル基；ハロゲノフェニル基；インドリル基；キノリル基；イソキノリル基；式

【0028】

【化17】



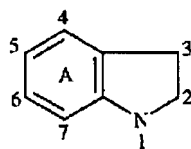
【0029】(但し、 $n$ は1又は2を表す。)で示される基；ベンゾチオフェニル基；ベンゾフラニル基；又はクマリル基； $R^3$ がエステル化されていてもよいカルボキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、 $Q$ が単結合手；又は低級アルキレン基； $Y$ が単結合手である化合物である。

【0030】薬効上更に好ましい化合物(1)は、環Aが低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環、 $R^1$ がハロゲノフェニル基又はシクロヘキシル基、 $R^2$ がインドリル基、キノリル基又はイソキノリル基、 $R^3$ がエステル化されていてもよいカルボキシル基で置換された低級アルキル基、 $Q$ が単結合手、 $Y$ が単結合手である化合物である。これらのうち、環Aが低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環、 $R^1$ がハロゲノフェニル基、 $R^2$ がイソキノリル基、 $R^3$ がエステル化されていてもよいカルボキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、 $Q$ が単結合手、 $Y$ が単結合手である化合物が好ましい。

【0031】一般式(1)において、環Aが置換基を有する場合には、下記インドリン環の位置番号をもって環A上の置換基の置換位置を特定する(以下同様)。

【0032】

【化18】

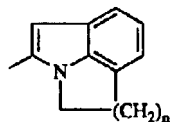


【0033】したがって、環A上の置換基は、4位、5位、6位及び7位に存在するものである。このうち、薬効面からは、一般式（I）において、環Aの5位又は6位が置換された化合物が好ましい。

【0034】シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などの炭素数3～7のシクロアルキル基があげられる。アリール基としては、フェニル基又はナフチル基があげられる。含窒素複素単環式基としては、ピリジル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基又はピリダジニル基があげられる。含窒素複素二環式基としては、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、ベンズイミダゾリル基、キノキサリニル基があげられる。含窒素複素環式基としては、ピロリル基、ピリジル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、ベンズイミダゾリル基、キノキサリニル基、カルバゾリル基、カルボリニル基又は式

【0035】

【化19】



【0036】（但し、nは1又は2を表す。）で示される基があげられる。含酸素複素環式基としては、フリル基、ベンゾフラニル基、クマリル基、クロメニル基又はクロマニル基があげられる。含硫複素環式基としては、チエニル基、ベンゾチオフェニル基又はチアントレニル基があげられる。窒素原子及び酸素原子を含む複素環式基としては、モルホリニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基又はイソベンゾオキサゾリル基があげられる。窒素原子及び硫黄原子を含む複素環式基としては、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基又はイソベンゾチアゾリル基があげられる。

【0037】化合物（I）には、インドリン環3位の不斉炭素原子等に基づく光学異性体が存在するが、本発明は、これらの光学異性体及びその混合物のいずれをも含むものである。

【0038】化合物（I）のうち、R<sup>1</sup>がエステル化されたカルボキシ基及び／又はR<sup>2</sup>がエステル化されたカル

ボキシ基置換低級アルキル基である場合において、エステル残基の例としては、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、フェナシル基等をあげることができ、とりわけ、低級アルキル基が好ましい。

【0039】本発明の有効成分である2-オキシインドリン誘導体（I）は、遊離の形でも、また薬理的に許容しうる塩の形でも医薬用途に使用することができる。薬理的に許容し得る塩としては、無機酸又は有機酸との酸付加塩、及び無機塩基、有機塩基又はアミノ酸との塩があげられ、例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、アルカリ金属（ナトリウム、カリウムなど）塩、メチルアミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、リジンとの塩などがあげられる。

【0040】また、本発明の有効成分である2-オキシインドリン誘導体（I）及びその塩はその分子内塩、付加物、錯体、溶媒和物あるいは水和物などをいずれも含むものと解釈されるべきである。

【0041】化合物（I）およびその薬理的に許容しうるその塩は、経口的にも非経口的にも投与することができる。投与量は患者の年齢、体重、条件または投与方法によって変動するが、通常1日当たり0.01mg/kgないし50mg/kgである。

【0042】また、化合物（I）およびその薬理的に許容しうるその塩は、通常人を含めて哺乳動物に、カプセル、マイクロカプセル、錠剤、顆粒、粉剤、トローチ、シロップ、エアゾル、吸入剤、溶液、注射剤、懸濁液、エマルジョン、座剤等のような常用の医薬組成物の形で投与することができる。医薬組成物は、例えば、ショ糖、スターチ、マンニット、ソルビット、乳糖、グルコース、セルロース、タルク、燐酸カルシウム、炭酸カルシウム等の賦形剤；例えばセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、ショ糖、スターチ等の結合剤；例えばスターチ、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースのカルシウム塩、ヒドロキシプロピルスターチ、グリコールスターチナトリウム、炭酸水素ナトリウム、燐酸カルシウム、クエン酸カルシウム等の崩解剤；例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム等の滑沢剤；例えばクエン酸、メントール、グリシン、オレンジ末等の芳香剤；例えば安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン等の保存剤；例えばクエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸等の安定剤；例えばメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウム等の懸濁剤；分散剤；例えば水のような水性希釈剤；例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、白灯油等のベースワックスのような医薬用として常用される種々の有機または

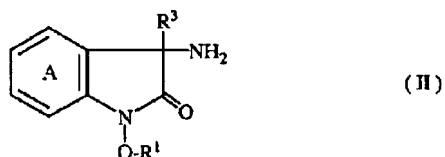
無機担体物質を含むことができる。

【0043】本発明の有効成分である2-オキシインドリン誘導体(I)は、

(A)法：一般式(II)

【0044】

【化20】



【0045】(但し、環A、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>及びQは前記と同一意味を有する。)で示されるアミン化合物又はその塩と、一般式(III)

【0046】

【化21】

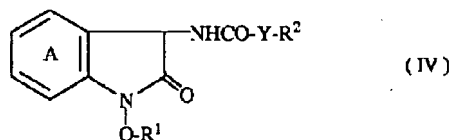


【0047】(但し、R<sup>2</sup>及びYは前記と同一意味を有する。)で示されるカルボン酸化合物、その反応性誘導体又はそれらの塩とを反応させるか、

(B)法：一般式(IV)

【0048】

【化22】



【0049】(但し、環A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Q及びYは前記と同一意味を有する。)で示される化合物又はその塩をR<sup>3</sup>に対応するアルキル化剤と反応させることにより製造することができる。

【0050】化合物(III)の反応性誘導体としては、酸ハライド類、活性エステル類、酸無水物があげられ、好ましくは酸クロリドなどの酸ハライドである。

【0051】化合物(IV)との反応に用いるR<sup>3</sup>に対応するアルキル化剤としては、例えば、R<sup>3</sup>-X<sup>1</sup>(X<sup>1</sup>はハロゲン原子を表し、R<sup>3</sup>は前記と同一意味を有する。)で示されるアルキルハライド化合物、CH<sub>2</sub>=CH-R<sup>31</sup>(R<sup>31</sup>はR<sup>3</sup>より炭素数が2個少ない置換又は非置換低級アルキル基)で示されるアルケン化合物などがあげられる。

【0052】化合物(II)及び(IV)の塩としては、例えば塩酸、硫酸などの無機酸との塩が使用できる。また、化合物(III)の塩としては、上記無機酸との塩の他、例えばアルカリ金属塩などの無機塩基との塩が使用できる。

【0053】(A)法：アミン化合物(II)又はその塩とカルボン酸化合物(III)、その反応性誘導体又

はそれらの塩との反応は、常法により容易に実施することができる。例えば、アミン化合物(II)又はその塩と、カルボン酸化合物(III)の反応性誘導体又はその塩との反応は、溶媒中で必要により脱酸剤の存在下に、冷却下から用いる溶媒の沸点までの温度で行われる。

【0054】用いる溶媒は反応に不活性な溶媒であれば特に限定されないが、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンなどのエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類；石油エーテル、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシド及びそれらの混合溶媒などを用いることができる。

【0055】必要により用いられる脱酸剤としては、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩などがあげられ、好ましくはトリエチルアミン、ピリジンなどであり、含水溶媒においては、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどが好ましい。

【0056】また、アミン化合物(II)又はその塩と、遊離のカルボン酸化合物(III)又はその塩との反応は、溶媒中で脱水剤の存在下に実施できる。

【0057】脱水剤としてはアミド合成に用いられるものがよく、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、N-エチル-N'-ジエチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩、N-メチル-2-クロロピリジニウムアイオダイド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、BOP試薬[ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリソ-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート]、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)などがあげられる。所望により、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの活性エステル試薬を、脱水剤と併用してもよい。

【0058】溶媒としては前記であげたものが好適に使用できる。反応は冷却下から加熱下で好適に進行する。

【0059】なお、本反応はラセミ化することなく進行するため、光学活性な原料を用いれば、光学活性な化合物を得ることができる。

【0060】(B)法：化合物(IV)又はその塩とR<sup>3</sup>に対応するアルキル化剤との反応は、常法により実施することができる。例えば、化合物(IV)又はその塩とアルキルハライド化合物又はアルケン化合物との反応は、溶媒中、塩基の存在下で好適に進行する。塩基とし



ては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、あるいは1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕ウンデカ-7-エン等の有機塩基があげられる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素の他、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン及びそれらの混合溶媒などを用いることができる。反応は、冷却下から加熱下、例えば0℃~100℃の温度で好適に進行する。

【0061】本発明の有効成分である化合物(I)は、上記の如くして得られる化合物を、常法により、他の本発明の有効成分である化合物へ相互変換することによっても製造することができる。この様な化合物間の相互変換反応としては、その化合物が有する官能基の種類に応じ適宜選択すればよいが、例えば、次の(a)又は(b)の如く実施することができる。

【0062】(a)法: Qが低級アルキレン基である化合物(I)は、Qが単結合手かつR<sup>1</sup>が水素原子である化合物(I)に、基: -Q<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> (Q<sup>1</sup>は低級アルキレン基を表し、R<sup>1</sup>は前記と同一意味を有する。)に対応するアルキル化剤を反応させることにより製造することができる。この反応は、上記の(R)法と同様にして、実施することができる。

【0063】(b)法: R<sup>1</sup>がカルボキシル基及び/又はR<sup>2</sup>がカルボキシル低級アルキル基である化合物(I)は、カルボキシル基がエステル化された対応する化合物(I)のエステル残基を除去して製造することができる。エステル残基の除去は、カルボキシル基がエステル化された化合物(I)を、溶媒中、酸又はアルカリ試薬で処理して加水分解することにより実施できる。酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸などの鉱酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの無機又は有機酸があげられる。また、アルカリ試薬としては、水酸化アルカリ金属(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム)などの無機塩基があげられる。

【0064】溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、アセトニトリル、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒などがあげられる。反応は、冷却下から用いる溶媒の沸点までの温度で好適に進行する。

【0065】さらに、本発明の有効成分である化合物

(I)は、以下に述べる如く、常法により相互に変換することもできる。

【0066】例えば、R<sup>1</sup>が低級アルキルチオ基である化合物(I)は、酸化して、対応するスルフィニル体又はスルホニル体とすることができる。また、R<sup>1</sup>がオキシラニル基である化合物(I)は、アルカリ金属低級アルキルスルフィドで処理して、R<sup>1</sup>が2-(低級アルキルチオ)-1-ヒドロキシエチル基である化合物とすることができ、この場合、R<sup>3</sup>がエステル化されたカルボキシル低級アルキル基のときは、同時に加水分解されて、カルボキシル低級アルキル基となる。

【0067】R<sup>2</sup>がN-低級アルコキシカルボニル置換の含窒素複素単環式基又は含窒素複素二環式基である化合物(I)は、(b)法と同様にして脱アシル化することにより、R<sup>2</sup>がN-非置換の含窒素複素単環式基又は含窒素複素二環式基である化合物とすることができ、さらにギ酸と無水酢酸から得られる混合酸無水物あるいはシアノ低級アルカン(アクリロニトリル等)で処理して、含窒素複素単環式基又は含窒素複素二環式基のN位をホルミル化あるいはシアノ低級アルキル化することができる。

【0068】R<sup>2</sup>がシアノ低級アルキル基である化合物(I)は、トリブチルチンアジド(Bu<sub>3</sub>SnN<sub>3</sub>)で処理して対応するテトラゾール体とすることができ、あるいは低級アルカノール中酸で処理して対応する低級アルコキシカルボニル体とすることができる。

【0069】環A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の少なくとも一つの置換基に低級アルコキシ基が存在する化合物(I)は、三臭化ホウ素などのルイス酸で処理して対応するヒドロキシ体とすることができ、さらに低級アルキルハライド等で処理して低級アルコキシ体とすることができる。

【0070】Yが低級アルケニレンである化合物(I)は、還元して、Yが低級アルキレン基である化合物とすることができる。

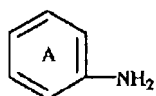
【0071】上記の化合物の相互変換反応は、いずれもラセミ化することなく進行し、原料として光学活性体を用いれば、光学活性な化合物を得ることができる。

【0072】上記製法により製造された2-オキシインドリン誘導体は、反応終了後、反応混合物から通常の方法により単離することができる。所望により、通常の方法に従って精製することができる。例えば、反応終了後に必要により過剰の試薬を分解、又は反応溶媒を除去した後、目的生成物を可溶性溶媒で抽出することにより、あるいは適当な溶媒を加えて析出させることにより採取することができる。さらに、必要によりカラムクロマトグラフィー、再結晶などにより精製することができる。

【0073】本発明の原料であるアミン化合物(II)は、一般式(VI)

【0074】

【化23】

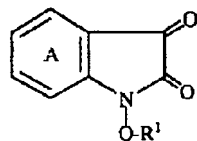


(VI)

【0075】(但し、環Aは前記と同一意味を有する。)で示される化合物に、所望によりそのアミノ基に基:  $-Q-R^1$  (但し、Q及び $R^1$ は前記と同一意味を有する。)を導入した後、オキサリルハライドと反応させ、得られる一般式(VII)

【0076】

【化24】

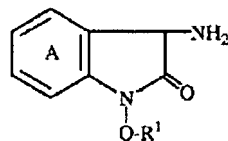


(VII)

【0077】(但し、環A、 $R^1$ 及びQは前記と同一意味を有する。)で示される化合物をヒドロキシアミンで処理し、次いで還元して、一般式(VIII)

【0078】

【化25】



(VIII)

【0079】(但し、環A、 $R^1$ 及びQは前記と同一意味を有する。)で示される化合物を得、所望によりそのアミノ基を保護し(B)法と同様にしてアルキル化剤と反応させ、アミノ基を保護した場合にはその保護基を除去することにより製造することができる。

【0080】4-(低級アルコキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2,3-ジオンである化合物(VII)は、3-(低級アルコキシ)アニリンを、文献〔ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.), 53, 2844 (1988), R. M. Soli et al.〕記載の方法に従い、3'-(低級アルコキシ)-2,2-ジメチルプロピオンアニリドとし、該アニリド化合物のオルト位をリチオ化後、ジエチルオキサレート処理し、さらに閉環して、製造することができる。

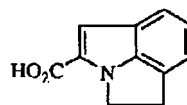
【0081】Qが低級アルキレン基である化合物(VII)は、基:  $-Q-R^1$ が水素原子である化合物(VII)のインドリン環1位の窒素原子に、(a)法と同様にして基:  $-Q^2-R^1$  (但し、 $Q^2$ は低級アルキレン基を表し、 $R^1$ は前記と同一意味を有する。)を導入して製造することもできる。

【0082】原料化合物(IV)は、化合物(VII)を、(A)法と同様にして、化合物(III)と反応させることにより製造することができる。

【0083】式

【0084】

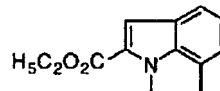
【化26】



【0085】で示される原料化合物は、式

【0086】

【化27】



【0087】〔ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ(J. Am. Chem. Soc.), Vol. 80, P5574 (1958), H. Rapoport et al.〕で示される化合物を(h)法と同様にして加水分解することにより製造することができる。

【0088】光学活性体の化合物(I)は、光学活性アミン化合物(II)又はその塩と、カルボン酸化合物(III)、その反応性誘導体又はその塩とを反応させることにより製造することができる。

【0089】アミン化合物(II)の光学活性体は、ラセミ体のアミン化合物(II)から常法に従い光学分割剤とジアステレオマー塩を形成させて、光学分割することにより得ることができる。光学分割剤としては、慣用の分割剤を用いることができ、例えば光学活性なジベンゾイル酒石酸を用いることができる。

【0090】本明細書において、低級アルキル基及び低級アルコキシ基とは、炭素数1~6個のもの、好ましくは炭素数1~4個のものを意味する。低級アルカノイル基とは、炭素数2~6個のもの、好ましくは炭素数2~4個のものを意味する。シクロアルキル基とは、炭素数3~9のもの、好ましくは炭素数3~6のものを意味する。低級アルキレン基とは、炭素数1~8個のもの、好ましくは炭素数1~5個のものを意味する。低級アルケニレン基とは、炭素数2~6個のもの、好ましくは炭素数2~4個のものを意味する。ハロゲン原子としては、塩素、臭素、フッ素及びヨウ素、好ましくは塩素及びフッ素があげられる。

【0091】実験例1〔コレシストキニン受容体結合作用〕

SD系雄性ラットの脾臓を摘出後、50mMトリス塩酸緩衝液(pH7.5, 0.01%大豆トリプシン阻害剤)を加えホモジナイズした。ホモジュネートをガーゼでろ過後、50,000×gで10分間遠心分離し、得られたペレットにインキュベーション・メディア(50mMトリス塩酸(pH7.5), 5mM塩化マグネシウム, 5mMジチオトレイトール, 0.14mg/mlバシトラスチン, 0.2%牛血清アルブミン(BSA),

0.01%大豆トリプシン阻害剤)を加え脾膜標本とした。以上の操作は全て氷冷下で行った。

【0092】ポリエチレンチューブに膜標本、 $^{125}\text{I}$ -CCK-8 (50 pM) 及び被検体化合物を含むインキュベーション・メディウムを加え、25℃で90分間インキュベートした。膜結合 $^{125}\text{I}$ -CCK-8は洗浄液(50 mM トリス塩酸, 0.01% BSA, pH 7.5, 4℃)を加え、セルハーベスターを用いて洗浄ろ過するこ

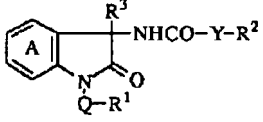







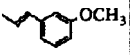
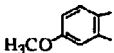

とにより分離し、フィルター上の結合画分の放射活性はγ-カウンターで測定した。フィルター上の結合画分の放射活性から特異的結合量を求め、特異的結合を50%抑制する各化合物の濃度( $\text{IC}_{50}$ 値)を算出した。

【0093】結果は下記第1表から第7表の通りである。

【0094】

【表1】

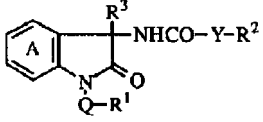
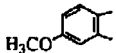


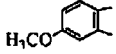


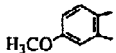


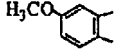


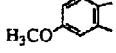






第1表

製造例番号					
	環A	-Q-R¹	-Y-R²	R³	$\text{IC}_{50}$ (nM)
90		$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	30
92		$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Na}$	30
93		$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	30
94		$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	30
112		$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	30

【0095】

【表2】

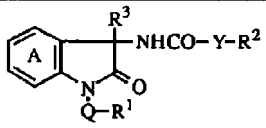
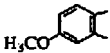


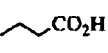



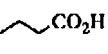


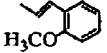
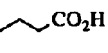
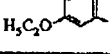


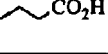


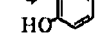
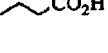
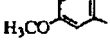


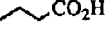



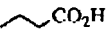
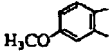

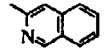
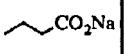
第2表

製造例番号					
	環A	-Q-R¹	-Y-R²	R³	IC <sub>50</sub> (nM)
113		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>			7
114		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>			3
115		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>			3
118		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>			10
119		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>			8
121					30

【0096】

【表3】

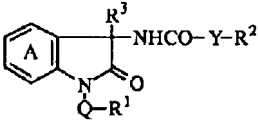
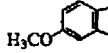


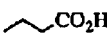
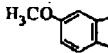


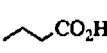
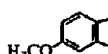


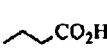
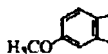


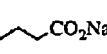
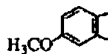


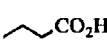
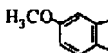


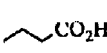
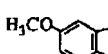


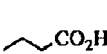
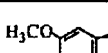


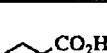
第3表

製 例 番 号					
	環A	-Q-R <sup>1</sup>	-Y-R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	IC <sub>50</sub> (nM)
122					5
123					7
124					40
125					10
126					10
128					4
129					20
130					0.7

【0097】

【表4】

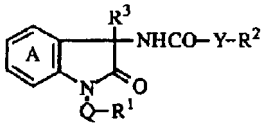
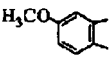


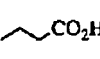
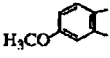


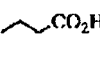
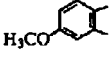


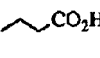
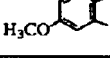


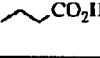
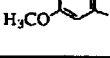



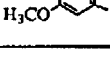


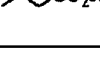
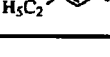


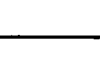
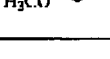


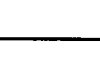
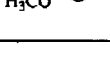

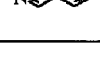

第4表

製造例 番号					
	環A	-Q-R¹	-Y-R²	R³	IC <sub>50</sub> (nM)
131					0.5
132					6
133					2
134					0.3
135					0.3
136					5
137					0.3
138					0.5

【0098】

【表5】

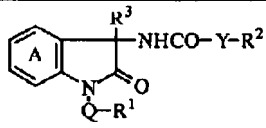
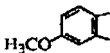

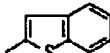
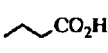
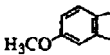

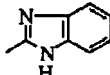
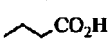
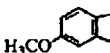

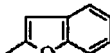
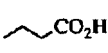
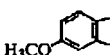

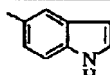
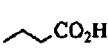
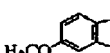

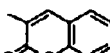
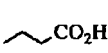
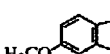

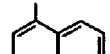
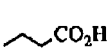


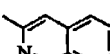
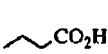
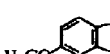

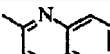
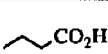
第5表

製造例 番号					
	環A	-Q-R <sup>1</sup>	-Y-R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	IC <sub>50</sub> (nM)
139					5
140					1
141					0.8
142					1
143					20
144					20
145					20
146					9
147					6

【0099】

【表6】

第6表

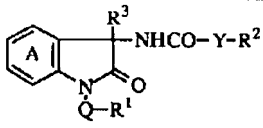
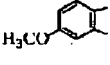

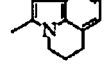
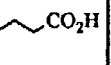
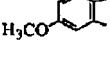

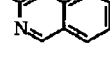
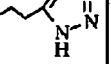


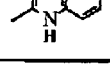
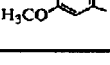

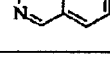
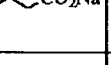
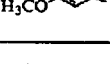

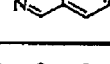

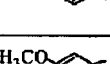

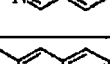
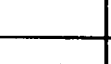
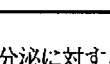

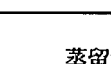
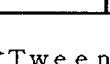
製造例 番号					
	環A	-Q-R¹	-Y-R²	R³	IC <sub>50</sub> (nM)
149					4
150					0.2
151					4
152					5
153					3
156					20
157					2
159					4

【0100】

【表7】



第7表

製造例番号					
	環A	-Q-R <sup>1</sup>	-Y-R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	IC <sub>50</sub> (nM)
160					4
164					40
168				-CH <sub>3</sub>	7
174					0.2
178					0.3
182					0.2
183					0.2

【0101】実験例2〔膵外分泌に対する作用（十二指腸内投与）〕

SD系雄性ラット（1群2-3匹）を16~20時間絶食後、ウレタン（1.2g/kg, s. c.）で麻酔した。次いで十二指腸開口部の膵管内にポリエチレンチューブ（SP31, 夏目制作所製）を挿入固定して膵液を導出した。また十二指腸内にカニューレを挿入固定した。手術後、少なくとも1時間おいて実験を始め、膵液は30分間隔で採取し、その重量を測定した。

【0102】実験開始1時間で分泌される膵液がほぼ一定になっていることを確認後、CCK-8（0.3μg/kg/hr）を0.73ml/hrの速度で右大腿静脈より投与した。CCK-8投与2時間後に検体化合物を十二指腸内カニューレより投与した。各検体化合物は

蒸留水にTween80を加えた溶液に懸濁した。

【0103】CCK-8投与により増加した膵液量、即ち、（検体投与直前30分間の膵液量）-（CCK-8投与前30分間の膵液量）を100%として、検体を投与（投与量：10mg/kgまたは1mg/kg）後、CCK-8誘発膵外分泌を最大に抑制した時の膵液量より最大抑制率（E）を算出した。膵外分泌抑制作用は、このようにして得た最大抑制率（E）をもとに、次のように表示した。

【0104】60≤E<90の時     ++

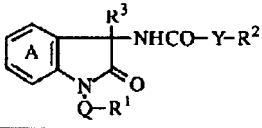
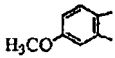

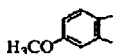


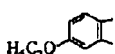


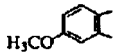


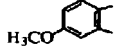


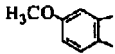


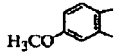


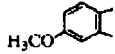


90≤E                         +++

結果は下記第8表から第11表の通りである。

【0105】

【表8】

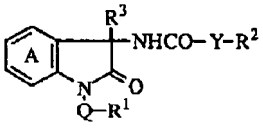
第8表

製造例 番号					
	環A	-Q-R¹	-Y-R²	R³	脾外分泌抑 制作用 10mg/kg(i.d.)
113		$-(CH_2)_4CH_3$		$CH_2CH_2CO_2H$	+++
122				$CH_2CH_2CO_2H$	+++
125				$CH_2CH_2CO_2H$	++
128				$CH_2CH_2CO_2H$	+++
130				$CH_2CH_2CO_2Na$	+++
132				$CH_2CH_2CO_2H$	+++
133				$CH_2CH_2CO_2H$	+++
134				$CH_2CH_2CO_2Na$	+++

【0106】

【表9】

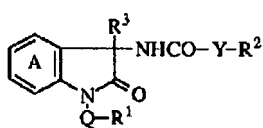
第9表

製造例番号					
	環A	-Q-R <sup>1</sup>	-Y-R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	脾外分泌抑制作用 10mg/kg (i.d.)
136					++
138					+++
140					+++
141					+++
143					+++
145					+++
146					+++
149					+++

【0107】

【表10】

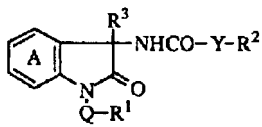
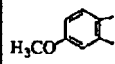

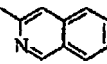
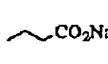
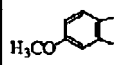

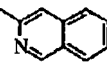
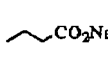
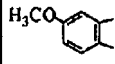

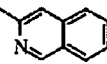
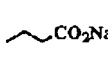
第10表

製造例番号					
	環A	-Q-R <sup>1</sup>	-Y-R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	脾外分泌抑制作用 10mg/kg (i.d.)
151					+++
153					++
157					+++
159					++

【0108】

【表11】

第11表

製造例番号					
	環A	-Q-R <sup>1</sup>	-Y-R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	膵外分泌抑制作用 1mg/kg(i.d.)
174					+++
178					+++
183					+++

【0109】実験例3〔膵外分泌に対する作用（静脈内投与）〕

実験2と同様にしてCCK-8（0.3μg/kg/hr）を0.73ml/hrの速度で右大腿静脈より投与した。CCK-8投与開始後の膵液分泌量がほぼ一定になった後、検体化合物を左大腿静脈より投与した。各化合物は75%N，N-ジメチルホルムアミドに溶解もしくは懸濁した。

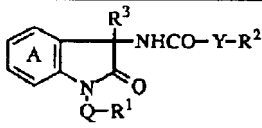

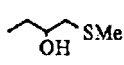
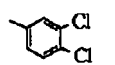
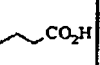

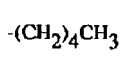
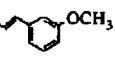
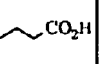

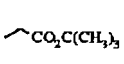
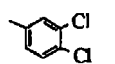
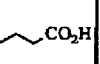

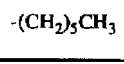
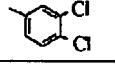
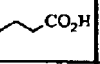

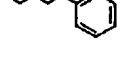
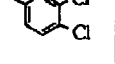
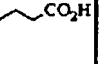

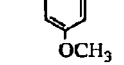
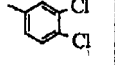
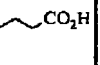

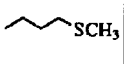
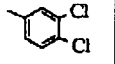
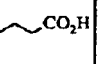
【0110】実験2と同様にして、検体10mg/kg投与後の最大抑制率（E）を算出した。膵外分泌抑制作用は、このようにして得た最大抑制率（E）をもとに、実験2と同様にして、表示した。

【0111】結果は下記第12表から第13表の通りである。

【0112】

【表12】

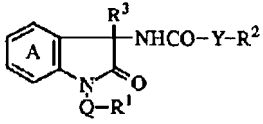
第12表

製造例 番号					
	渠A	Q-R <sup>1</sup>	-Y-R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	脾外分泌抑 制作用 10mg/kg(i.v.)
83					++
94					++
101					++
103					++
104					++
105					++
106					++

【0113】

【表13】

第13表

製造例番号					
	環A	-Q-R¹	-Y-R²	R³	脾外分泌抑制作用 10mg/kg (i.v.)
111		-(CH₂)₄CH₃		CH₂CH₂CO₂H	++
115		-(CH₂)₄CH₃		CH₂CH₂CO₂H	+++
117		-(CH₂)₄CH₃		CH₂CH₂CO₂H	+++
124				CH₂CH₂CO₂H	+++
126				CH₂CH₂CO₂H	++
144				CH₂CH₂CO₂H	+++
147				CH₂CH₂CO₂H	++

【0114】実験例4〔セルレイン誘発膵炎に対する作用〕

Wister系雄性ラットを、1群6匹とし、約18時間絶食後実験に使用した。被検化合物又は賦形剤 (vehicle) (0.5% Tween80、5ml/kg) を経口投与し、その30分後からセルレイン20μg/kgまたは生理食塩水を1時間ごと4回、皮下投与 (1ml/kg) した。最後のセルレイン投与の3時間後に、エーテル麻酔下で、腹部大静脈から採血を行い、遠心分離後、血清中のアミラーゼ活性を

測定した。

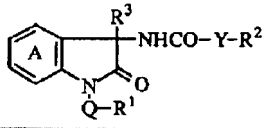
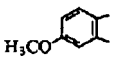
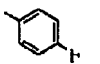

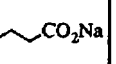
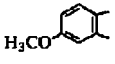
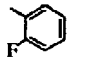

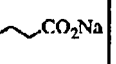
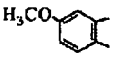
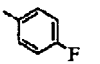

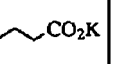
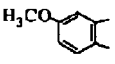
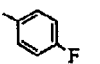

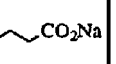
【0115】血清中の酵素活性測定には、モノテストアミラーゼ (ベーリンガー・マンハイム山之内) を用いた。各化合物のED<sub>50</sub>値 (血清中のアミラーゼ活性の上昇を50%抑制する投与量) は、対数回帰直線より算出した。

【0116】結果は下記第14表のとおりである。

【0117】

【表14】

第14表

製造例番号					
	環A	-Q-R¹	-Y-R²	R³	ED <sub>50</sub> (mg/kg)
174					0.022
178					0.0092
182					0.033
183					0.018

## 【0118】製造例1

(1) 3-アミノ-1-ベンチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン塩酸塩2.84g、炭酸水素ナトリウム2.24g、クロロホルム30ml、水30mlの混合物に、アルゴン雰囲気下水冷で、3,4-ジクロロベンゾイルクロリド2.80gの塩化メチレン20ml溶液を滴下する。反応混合物を水冷下で30分、室温で30分攪拌した後、水で希釈し、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、3,4-ジクロロ-N-(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドール-3-イル)ベンズアミド4.06gを、無色結晶として得る。融点: 125-126℃、IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>): 3280, 1725, 1635, 1610, MS (m/z): 390 (M<sup>+</sup>), 374, 372, 217 (base)。

【0119】(2) 本品3.56g、アクリル酸メチル4.1ml、炭酸カリウム3.82g、アセトン70mlの混合物を、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌する。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下、濃縮する。残渣をクロロホルムに溶解し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、3-{3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドール-3-イル}プロピオン酸メチルエステル、すなわち3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-3-(2-メトキシカルボニルエチル)-1-ベンチル-1H-インドール-2(3H)-オン、3.96gを、無色結晶として得る。融点: 84-114℃、IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>): 3330, 1735, 1705, 1660, MS (m/z): 476 (M<sup>+</sup>), 173 (base)

e)。

## 【0120】製造例2

(1) 3-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン塩酸塩15.05g、3,4-ジクロロベンゾイルクロリド17.20gの塩化メチレン300ml懸濁液に、アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン16.5gの塩化メチレン50ml溶液を、氷冷攪拌下滴下する。室温に戻して30分攪拌し、水100mlを加えて更に2時間攪拌する。析出品をろ取し、洗浄後、ジメチルホルムアミド-水から再結晶して、3,4-ジクロロ-N-(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル)ベンズアミド22.9gを、無色針状晶として得る。融点: 283-285℃(分解)、IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>): 3280, 3160, 3100, 1710, 1690, 1635, MS (m/z): 322 & 320 (M<sup>+</sup>), 147 (base)。

【0121】(2) 本品23.0g、アクリル酸エチル7.52gのジメチルスルホキシド130ml溶液に、アルゴン雰囲気下、炭酸カリウム10gを氷冷攪拌下加える。室温に戻し、1時間攪拌後、氷水で希釈する。析出品をろ取し、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化して、3-{3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル}プロピオン酸エチルエステル26.33gを、無色粉末として得る。融点: 227-228℃、IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>): 3350, 3320, 3280, 1740, 1710, 1655, 1625, MS (m/z): 422 & 420 (M<sup>+</sup>)。

## 【0122】製造例3

(1) 3-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンチル-1H-インドール-2-オン塩酸塩1.22g、1,

2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸 0.93 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.72 g、塩化メチレン 40 ml の混合物に、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 1.10 g を加える。反応混合物を氷冷下で、1時間攪拌したのち、トリエチルアミン 1.0 ml を加え、氷冷下で2時間、さらに室温で2時間攪拌する。反応終了後、減圧下、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドル-3-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド 1.36 g を、無色結晶として得る。融点: 127-132°C、IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3280, 1725, 1640, 1610、MS ( $m/z$ ): 376 ( $M^+$ )、218 (base)、147、31。

【0123】(2) 本品を製造例1-(2)と同様に処理して、3-[2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1-ベンチル-3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチルカルボニルアミノ)-1H-インドル-3-イル]プロピオン酸メチルエステルを得る。融点: 172-179°C。

#### 【0124】製造例4

3, 4-ジクロロ-N-(2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドル-3-イル)ベンズアミド 2.70 g、アクリロニトリル 1.30 g、アセトン 30 ml、炭酸カリウム 1.46 g の混合物を、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌する。アセトンを留去した後、水で処理して、酢酸エチル抽出する。酢酸エチル層を、洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで結晶化して、N-[3-(2-シアノエチル)-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドル-3-イル]-3, 4-ジクロロベンズアミド 2.28 g を、無色結晶として得る。融点: 79-84°C、IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3340, 2325, 1700, 1655, 1610、MS ( $m/z$ ): 445 & 443 ( $M^+$ )。

#### 【0125】製造例5

3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-1-ベンチル-1H-インドル-2-オン塩酸塩 1 g、 $\beta$ -ナフチルカルボニルクロリド 683 mg 及び塩化メチレン 15 ml の混合物に、氷冷下、トリエチルアミン 0.98 ml を滴下し、室温で1時間攪拌する。反応液に、水及びクロロホルムを加え、クロロホルム層を分離し、洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をジメチルスルホキシド 10 ml に溶解し、アクリル酸エチル 0.38 ml、炭酸カリウム 500 mg を加え、アルゴン雰囲気下で室温で30分攪拌する。反応液に、酢酸エチル、水を加え、有機層を分離し、洗浄、乾燥後、溶媒を減圧

留去する。残渣を酢酸エチル-ヘキサンで結晶化して、3-[2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-3-(2-ナフチルカルボニル)アミノ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドル-3-イル]プロピオン酸エチルエステル 1.55 g を得る。融点: 156-159°C、IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3260, 1735, 1690, 1650, 1620、MS ( $m/z$ ): 502 ( $M^+$ )、45。

#### 【0126】製造例6

3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-1-ベンチル-1H-インドル-2-オン塩酸塩 1 g、インドル-2-カルボン酸 570 mg、塩化メチレン 20 ml の混合物に、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 680 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 480 mg、トリエチルアミン 0.73 ml を加え、室温で2.5時間攪拌する。反応液に、水及び酢酸エチルを加え、有機層を分離し、洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去して、3-[2, 3-ジヒドロ-3-(1H-インドル-2-イルカルボニル)アミノ-6-メトキシ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドル-3-イル]プロピオン酸エチルエステル 1.72 g を得る。

#### 【0127】製造例7

(1) 3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-1H-インドル-2-オン塩酸塩 2.00 g、イソキノリン-3-カルボン酸ナトリウム 1.33 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.88 g を無水ジメチルホルムアミド 10 ml に懸濁し、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 1.49 g を加え、30分攪はんする。反応液に酢酸エチル-テトラヒドロフラン (2:1) を注いで抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮する。残さを酢酸エチル-テトラヒドロフランから粉末化して、N-[1-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドル-3-イル]-3-イソキノリンカルボキサミド 2.60 g を得る。融点 219-220°C。

【0128】(2) 本品 200 mg、4-ブromo酢酸エチルエステル 275 mg、ジメチルホルムアミド 4 ml の混合物に、アルゴン雰囲気下、炭酸カリウム 195 mg を加え、室温で15時間攪はんする。チオ尿素 71 mg を加え、更に24時間攪はんする。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-酢酸エチル (2:1)〕で精製して、



4-[1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-イソキノリニルカルボニルアミノ)-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル] 酪酸エチルエステル140mgをカラメルとして得る。IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3380, 1740, 1675, 1625, MS ( $m/z$ ): 541 ( $M^+$ ), 47

6, 426, 156, 128 (base).

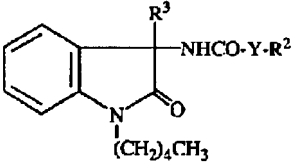
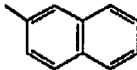
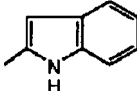
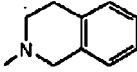
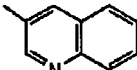
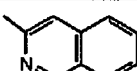
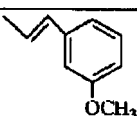
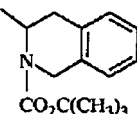
【0129】製造例8-42

対応原料化合物を、製造例1~7のいずれかと同様に処理して、第15表~第20表記載の化合物を得る。

【0130】

【表15】

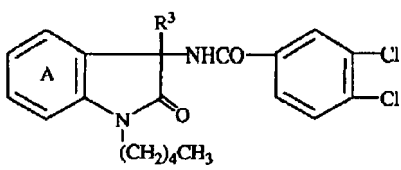

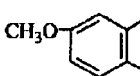
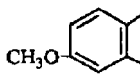
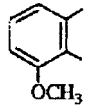
第15表

製造例番号			
	$R^3$	$-Y-R^2$	物理恒数等
8	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$		泡状物
9	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$		M.P.: 142-144 °C
10	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$		油状物
11	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$		泡状物
12	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$		油状物
13	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$		M.P.: 135-136 °C
14	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$		カラメル

【0131】

【表16】

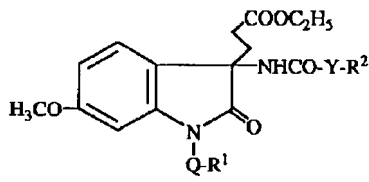
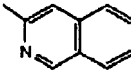
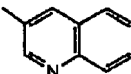
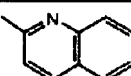

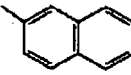

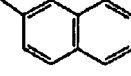
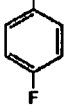
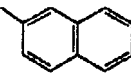

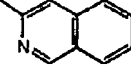
第16表

製造例番号			
	環 A	R <sup>3</sup>	物理恒数等
15		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	M.P. : 166-168 °C
16		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	M.P. : 138-139 °C
17		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	M.P. : 172-174 °C
18		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	M.P. : 167-168 °C

【0132】

【表17】

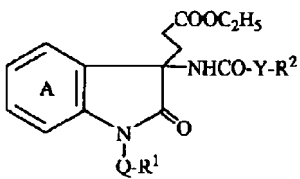


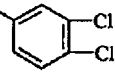
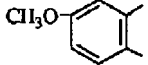
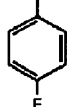
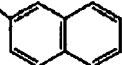


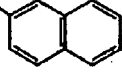


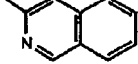


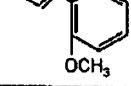
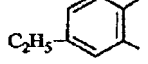
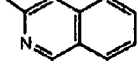
第17表

製造例番号			
	$-Q-R^1$	$-Y-R^2$	物理恒数等
19	$-(CH_2)_4CH_3$		泡状物
20	$-(CH_2)_4CH_3$		M.P. : 281-282.5 °C
21	$-(CH_2)_4CH_3$		泡状物
22			油状物
23			M.P. : 186-186.5 °C
24			油状物
25			M.P. : 96-97 °C

【0133】

【表18】

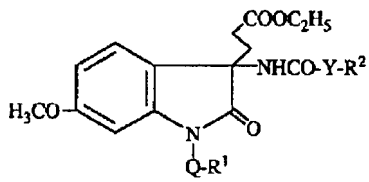

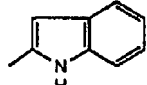
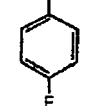
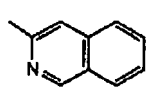
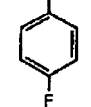
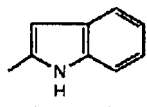

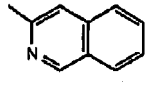

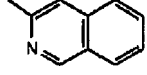
第18表

製造例番号				
	環 A	-Q-R <sup>1</sup>	-Y-R <sup>2</sup>	物理恒数等
26				M.P. : 200-201 °C
27				M.P. : 183 °C
28				M.P. : 166-167 °C
29				油状物
30				M.P. : 181-183 °C
31		$-(CH_2)_4CH_3$		油状物

【0134】

【表19】

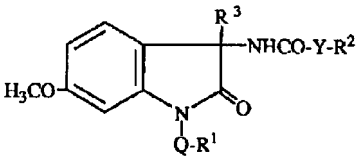

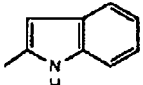

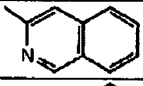

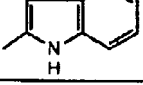
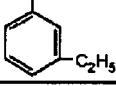
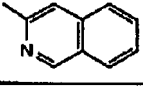
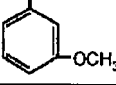
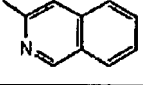
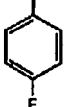
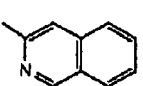
第19表

製造例番号			
	$-Q-R^1$	$-Y-R^2$	物理恒数等
32			M.P. : 234-238 °C
33			油状物
34			M.P. : 140-146 °C
35			油状物
36			M.P. : 212-214 °C

【0135】

【表20】

第20表

製造例番号				
	R³	-Q-R¹	-Y-R²	物理恒数等
37	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			M.P. : 212-214 °C
38	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			泡状物
39	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			M.P. : 178-180 °C
40	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			油状物
41	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			油状物
42	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			泡状物

## 【0136】製造例43

(1) 3-アミノ-2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドール塩酸塩 2.00 g のジメチルスルホキシド 40 ml 溶液に、アクリル酸エチル 0.85 ml 及び炭酸カリウム 1.94 g を加え、アルゴン雰囲気下、室温で3時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を洗浄乾燥する。不溶物をろ過して除き、ろ液を濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム 酢酸エチル (1:1)〕で精製して、3-〔3-アミノ-2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドール-3-イル〕プロピオン酸エチルエステル 1.36 g を淡黄色油状物として得る。

【0137】(2) 本品と5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン-2-カルボン酸とを製造例3-(1)と同様に処理して、3-〔3-〔5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ〔2,3,1-ij〕キノリン-2-イル〕カルボニル〕アミノ-2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドール-3-イル〕プロピオン酸エチルエステルを得る。

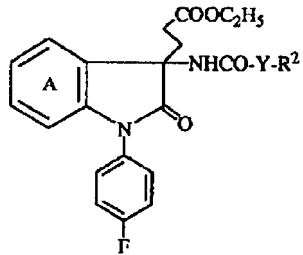
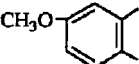
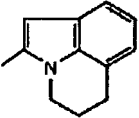
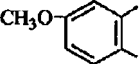
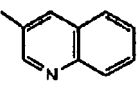
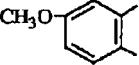
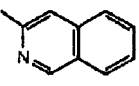
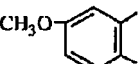
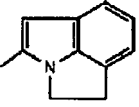
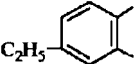
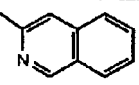
## 【0138】製造例44 60

対応原料化合物を、製造例43と同様に処理して、第21表~第23表記載の化合物を得る。

## 【0139】

## 【表21】

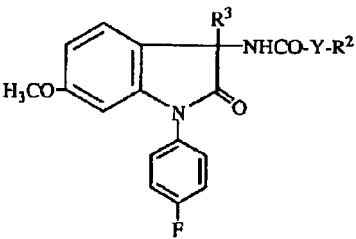
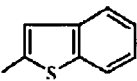
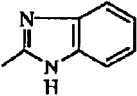
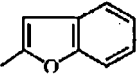
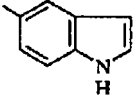
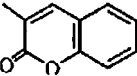
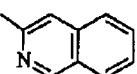
第21表

製造例番号			
	環 A	-Y-R <sup>2</sup>	物理恒数等
44			M.P. : 174-175 °C
45			M.P. : 191-194 °C
46			油状物
47			M.P. : 200-203 °C
48			無定形

【0140】

【表22】

第22表

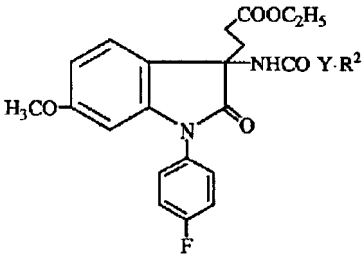
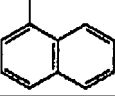
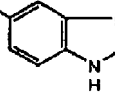
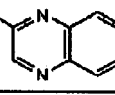
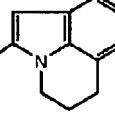
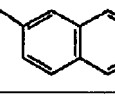
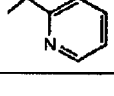
製造例番号			
	R <sup>3</sup>	Y R <sup>2</sup>	物理恒数等
49	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		M.P. : 172-173 °C
50	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		M.P. : 203-204 °C
51	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		M.P. : 151-153 °C
52	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		M.P. : 181 °C
53	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		M.P. : 123-125 °C
54	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN		M.P. : 165-166 °C

【0141】

【表23】



第23表

製造例番号		
	-Y R <sup>2</sup>	物理恒数等
55		M.P. : 150-152 °C
56		無定形
57		油状物
58		無定形
59		M.P. : 209-210.5 °C
60		カラメル

## 【0142】製造例61

3-[3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸エチルエステル1.06g、3-フェニルプロピルプロミド1.0g、炭酸カリウム1.10g及びアセトン16mlの混合物を終夜還流する。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をイソプロピルエーテル-ヘキサンで結晶化させ、3-[3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1-(3-フェニルプロピル)-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸エチルエステル1.25gを無色固体として得る。融点: 119.5-121.5°C、IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>): 3320, 1730, 1700, 1660, 1615、FAB-MS (m/z): 541&539 (MH<sup>+</sup>)。

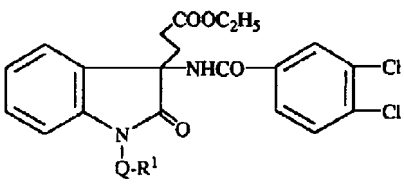
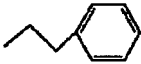
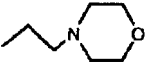
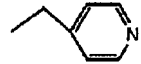
## 【0143】製造例62-74

対応原料化合物を、製造例61と同様に処理して、第24表〜第25表記載の化合物を得る。

## 【0144】

## 【表24】

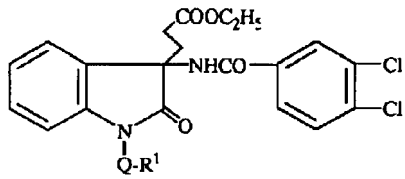


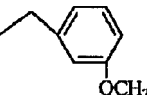

第24表

製造例番号		
	-Q-R¹	物理恒数等
62		M.P. : 145-147 °C
63		M.P. : 143-144 °C
64		カラムル
65	$-(\text{CH}_2)_3\text{CN}$	M.P. : 89 °C
66	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$	M.P. : 100-101.5 °C
67	$-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$	M.P. : 140-140.5 °C
68	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	M.P. : 166.5-167.5 °C

【0145】

【表25】

第25表

製造例番号		
	-Q-R¹	物理恒数等
69		M.P. : 158-159 °C
70	-(CH₂)₅CH₃	M.P. : 91-91.5 °C
71	-(CH₂)₄- 	油状物
72		M.P. : 122.5-123 °C
73		M.P. : 155-156 °C
74	-(CH₂)₃SCH₃	M.P. : 116.5-119 °C

## 【0146】製造例75

3-[3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1-(3-メチルチオプロピル)-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸エチルエステル2.05gのクロロホルム80ml溶液に、メタクロル過安息香酸1.22gを氷冷撹拌下に加え、室温にて終夜撹拌する。反応液から溶媒を留去し、酢酸エチル抽出し、抽出液を洗浄、乾燥、ろ過後、減圧乾固する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル-ヘキサン(1:2)~クロロホルム-メタノール(20:1)〕で分離して、3-[3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1-(3-メチルスルフィニルプロピル)-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸エチルエステル(スルフィニル体、Rf小)及び3-[3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1-(3-メチルスルホニルプロピル)-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸エチルエステル(スルホニル体、Rf大)を得る。スルフィニル体を、酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して、1.07gを無色プリズム晶として得る。融点: 154-159°C、IR (Nujol) (cm⁻¹): 3220, 1720, 1655, 1610, FAB-MS (m/z): 527&525 (M⁺)。

## 【0147】製造例76

製造例75において、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離して得た3-[3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1-(3-メチルスルホニルプロピル)-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸エチルエステル(スルホニル体、Rf大)を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、592mgを無色針状晶として得る。融点: 106-108°C、IR (Nujol) (cm⁻¹): 3360, 1730, 1660, 1615, FAB-MS (m/z): 543&541 (M⁺)。

## 【0148】製造例77

3-[1-(4-tert-ブトキシカルボニルメチル)-3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸エチルエステル700mgの塩化メチレン20ml溶液に、トリフルオロ酢酸5mlを加え、室温で3時間撹拌する。反応液を減圧乾固し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、2-[3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-3-(2-tert-ブトキシカルボニルエチル)-2-オキソ-1H-インドール-1-イル]酢酸651mgを無色プリズム晶として得る。融点: 219-220°C、IR (Nujol) (cm⁻¹): 3280, 1735, 1720, 1705,

1670, 1610, FAB-MS ( $m/z$ ): 481 & 479 ( $M^+$ ).

【0149】製造例78

(1) 3-[2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-3-(2-ナフタレンカルボニル)アミノ-2-オキソ-1-フェニル-1H-インドル-3-イル]プロピオン酸エチルエステル2.37gの塩化メチレン20ml溶液に、冷却下、三臭化ホウ素約2.5mlを滴下し、1時間室温で攪拌する。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチル抽出する。抽出液を減圧乾固して、3-[2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-3-(2-ナフタレンカルボニル)アミノ-2-オキソ-1-フェニル-1H-インドル-3-イル]プロピオン酸エチルエステルを得る。

(2) 本品2.15gのジメチルホルムアミド20ml溶液に、63.3%水素化ナトリウム330mgを加え、攪拌した後、ヨウ化エチル0.35mlを加える。室温で2.5時間攪拌した後、反応液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル-ヘキサン(1:2)〕で精製して、3-[6-エトキシ-2, 3-ジヒドロ-3-(2-ナフタレンカルボニル)アミノ-2-オキソ-1-フェニル-1H-インドル-3-イル]プロピオン酸エチルエステル928mgを、無色針状品として得る。融点: 195-196°C, IR (Nujol) ( $cm^{-1}$ ): 3420, 1750, 1730, 1640, 1620, 1540, MS ( $m/z$ ): 522 ( $M^+$ ), 155 (base)。

【0150】製造例79

3-[3-(2-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-イソキノリニル)カルボニルアミノ-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドル-3-イル]プロピオン酸エチルエステル6.79gの酢酸エチル溶液75ml中へ、氷冷下、塩酸ガスを飽和するまで加え、0°Cで2.5時間攪拌する。溶媒を留去した後、残渣をイソプロピルエーテルに懸濁する。懸濁液をろ過して、3-[2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1-ベンチル-3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-イソキノリニル)カルボニルアミノ-1H-インドル-3-イル]プロピオン酸エチルエステル塩酸塩6.05gを、淡黄色の無晶形固体として得る。IR (Nujol) ( $cm^{-1}$ ): 3180, 1725, 1690, 1610, FAB-MS ( $m/z$ ): 478 ( $MH^+$ ), 132 (base)。

【0151】製造例80

ギ酸0.66g及び無水酢酸1.35gを混合し、50°Cで15分加熱する。冷却後、無水塩化メチレン15ml、ギ酸ナトリウム0.68g及び3-[2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1-ベンチル-3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-イソキノリニル)カルボニルアミノ-1H-インドル-3-イル]プロピオン酸エチル

ルエステル塩酸塩1.70gの塩化メチレン15ml溶液を加え、室温で終夜攪拌する。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和したのち、クロロホルム抽出する。抽出液を洗浄、乾燥、ろ過後、濃縮して、3-[3-(2-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-イソキノリニル)カルボニルアミノ-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドル-3-イル]プロピオン酸エチルエステル1.72gを、淡黄色の無定形固体として得る。IR (Nujol) ( $cm^{-1}$ ): 3280, 1720, 1655, 1610, FAB-MS ( $m/z$ ): 506 ( $MH^+$ ), 160 (base)。

【0152】製造例81

3-[2, 3-ジヒドロ-3-[(E)-3-(3-メトキシフェニル)-2-プロベノイルアミノ]-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドル-3-イル]プロピオン酸エチルエステル1.64gの塩化メチレン30ml溶液に、氷冷下、三臭化ホウ素2mlを滴下する。混合物を氷冷下で1時間攪拌した後、氷水に注ぎ、クロロホルム抽出する。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-酢酸エチル(1:1)〕で精製して、3-[2, 3-ジヒドロ-3-[(E)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-プロベノイルアミノ]-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドル-3-イル]プロピオン酸エチルエステル1.53gを無色の無定形固体として得る。IR (Nujol) ( $cm^{-1}$ ): 3280, 1705, 1660, 1610, FAB-MS ( $m/z$ ): 465 ( $MH^+$ ), 302, 256, 228, 147 (base)。

【0153】製造例82

3-[2, 3-ジヒドロ-3-[(E)-3-(2-メトキシフェニル)-2-プロベノイルアミノ]-2-オキソ-1-フェニル-1H-インドル-3-イル]プロピオン酸エチルエステルを製造例81と同様に処理して、3-[2, 3-ジヒドロ-3-[(E)-3-(2-ヒドロキシフェニル)-2-プロベノイルアミノ]-2-オキソ-1-フェニル-1H-インドル-3-イル]プロピオン酸エチルエステルを無色固体として得る。IR (Nujol) ( $cm^{-1}$ ): 3280, 1740, 1710, 1610, FAB-MS ( $m/z$ ): 470 ( $M^+$ ), 91。

【0154】製造例83

3-[3-(3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ)-1-(2-オキシラニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-インドル-3-イル]プロピオン酸エチルエステル1.635gのエタノール24ml溶液に、15%ナトリウムメチルスルフィド水溶液12mlを加え、50°Cで3時間攪拌する。反応液を濃縮後、10%塩酸で酸性とし、酢酸エチル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥、ろ過後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール(10:1)〕で精製後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、3-〔3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1-(3-メチルチオ-2-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1H-インドール-3-イル〕プロピオン酸1.52gを無色針状晶として得る。融点:168.5-169.5℃、IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):3400, 3300, 1710, 1650, 1615、FAB-MS ( $m/z$ ):499&497 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 【0155】製造例84

3-〔2,3-ジヒドロ-3-〔(E)-3-(2-メトキシフェニル)-2-プロペノイルアミノ〕-2-オキソ-1-フェニル-1H-インドール-3-イル〕プロピオン酸エチルエステル719mg、10%パラジウム-炭素100mg、エタノール20ml、テトラヒドロフラン6mlの混合物を、1気圧の水素ガス雰囲気下、終夜攪はんする。反応液をろ過し、ろ液から溶媒を留去して、3-〔2,3-ジヒドロ-3-〔3-(2-メトキシフェニル)プロパノイルアミノ〕-2-オキソ-1-フェニル-1H-インドール-3-イル〕プロピオン酸エチルエステル700mgを、無定形固体として得る。

#### 【0156】製造例85

3-〔3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドール-3-イル〕プロピオン酸メチルエステル3.89g、2N水酸化ナトリウム水溶液16ml、メタノール100mlの混合物を、40分間加熱還流する。反応混合物を室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去する。残渣を水で希釈し、10%塩酸水でpH4とした後、クロロホルム抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。得られた粗結晶を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、3-〔3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドール-3-イル〕プロピオン酸3.34gを、無色結晶として得る。融点:202-204℃、IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):3260, 1730, 1675, 1660、FAB-MS ( $m/z$ ):463 ( $\text{MH}^+$ )、173 (base)。

#### 【0157】製造例86

3-〔3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1-(3-フェニルプロピル)-1H-インドール-3-イル〕プロピオン酸エチルエステル1.20g、エタノール20ml、テトラヒドロフラン5mlの混液に、4N水酸化ナトリウム1.5ml及び水5mlを加え、室温で7時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、水で希釈後、10%塩酸で酸性とし、酢酸エチル抽出する。抽出液を乾燥後、溶媒を留去し、残渣をエタノール-酢酸エチルから再結晶し

て、3-〔3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1-(3-フェニルプロピル)-1H-インドール-3-イル〕プロピオン酸1.09gを、無色針状晶として得る。融点:242-243℃、IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):3285, 1715, 1690, 1675, 1615、FAB-MS ( $m/z$ ):513&511 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 【0158】製造例87

3-〔3-(2-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-イソキノリニル)カルボニルアミノ-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドール-3-イル〕プロピオン酸エチルエステル1.70gのエタノール30ml溶液に、1N水酸化ナトリウム3.79mlを加え、室温で4時間攪拌する。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄後、10%塩酸で酸性とした後、酢酸エチル抽出する。酢酸エチル層を更に炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、抽出液を非イオン性吸着樹脂(商品名:HP-20、三菱化成社製)に吸着させ、水及び水-メタノール(1:1)混液で溶出する。溶出液を凍結乾燥して、3-〔3-(2-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-イソキノリニル)カルボニルアミノ-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドール-3-イル〕プロピオン酸ナトリウム1.24gを淡黄色粉末として得る。IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):3680-2400 (br), 1710, 1660, 1610、FAB-MS ( $m/z$ ):522 ( $\text{MNa}^+$ )、500 ( $\text{MH}^+$ , base)。

#### 【0159】製造例88-162

対応原料化合物を、製造例85-87のいずれかと同様に処理して、第26表~第36表記載の化合物を得る。

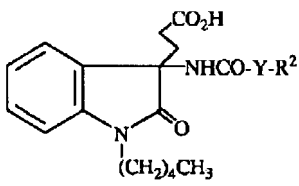
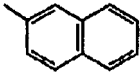
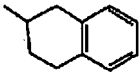
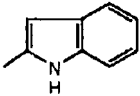
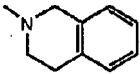
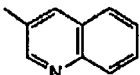
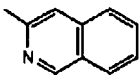
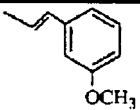
#### 【0160】

#### 【表26】

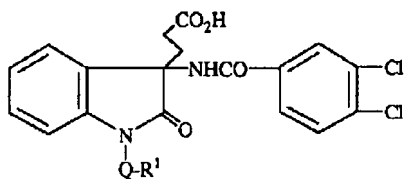
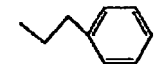

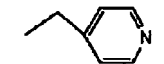
第26表

【0161】

【表27】

製造例番号		
	-Y-R <sup>2</sup>	物理恒数等
88		M.P. : 170-173 °C
89		M.P. : 182-190 °C
90		M.P. : 244-246 °C
91		カaramel
92		(ナトリウム塩) 無定形
93		M.P. : 136-137 °C
94		M.P. : 164-166 °C

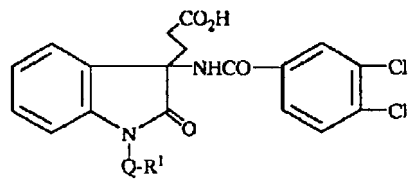


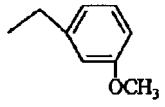
第27表

製造例番号		
	$Q-R^1$	物理恒数等
95		M.P. : 195-196 °C
96		(ナトリウム塩) 無定形
97		(ナトリウム塩) M.P. : ~230 °C (分解)
98	$-(CH_2)_3CN$	M.P. : 108-176 °C (徐々に融解)
99	$-(CH_2)_3OCH_3$	M.P. : 129-176 °C (徐々に融解)
100	$-(CH_2)_2SCH_3$	M.P. : 215-216 °C
101	$-CH_2CO_2C(CH_3)_3$	M.P. : 194-194.5 °C

【0162】

【表28】

第28表

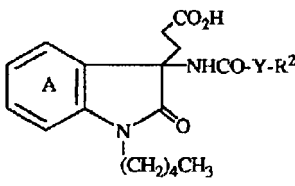
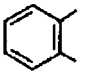
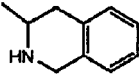
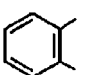
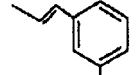
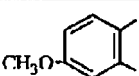
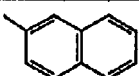
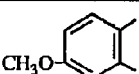
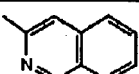
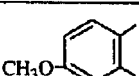
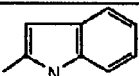
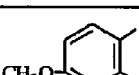
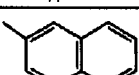
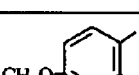
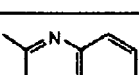
製造例番号		
	-Q-R¹	物理恒数等
102		M.P. : 133-136 °C
103	-(CH₂)₅CH₃	M.P. : 204-204.5 °C
104	-(CH₂)₄- 	M.P. : 180-181.5 °C
105		M.P. : 210-211 °C
106	-(CH₂)₃SCH₃	M.P. : 158.5-160 °C
107	-(CH₂)₃S(=O)CH₃	M.P. : 147-149 °C
108	-(CH₂)₃S(=O)(=O)CH₃	M.P. : 161.5-163.5 °C
109	H	M.P. : 269-270 °C

【0163】

【表29】



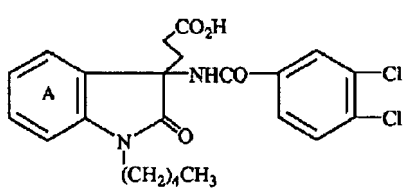
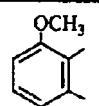
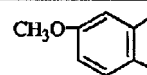
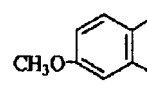
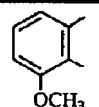
第29表

製造例番号			
	環 A	-Y-R <sup>2</sup>	物理恒数等
110			(ナトリウム塩) 無定形
111			M.P. : 215-216 °C
112			M.P. : 217-219 °C
113			M.P. : 200-202 °C
114			M.P. : 231-233 °C
115			M.P. : 265-267 °C
116			M.P. : 189-191 °C

【0164】

【表30】

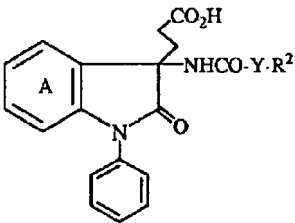
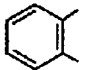
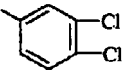
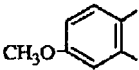
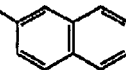
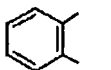
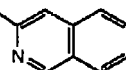
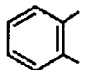
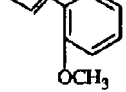
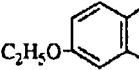
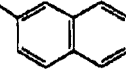
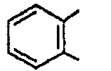
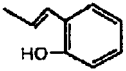
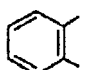
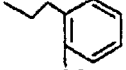
第 3 0 表

製造例番号		
	環 A	物理恒数等
117		M.P. : 192.5-194 °C
118		M.P. : 176-181 °C
119		M.P. : 215-217 °C
120		M.P. : 176-177.5 °C

【 0 1 6 5 】

【 表 3 1 】

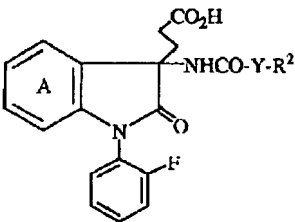
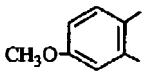
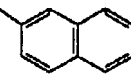

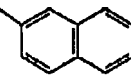
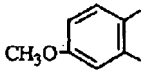
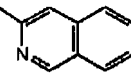
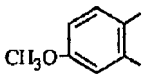
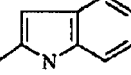
第31表

製造例番号			
	環 A	-Y-R <sup>2</sup>	物理恒数等
121			M.P. : 142-146 °C
122			M.P. : 135-136 °C
123			M.P. : 207-209 °C
124			M.P. : 203-206 °C
125			M.P. : 125 °C
126			M.P. : 224 °C
127			M.P. : 185-187 °C

【0166】

【表32】

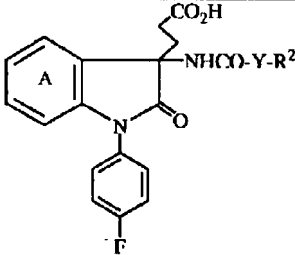
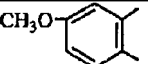
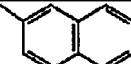
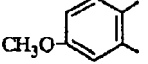
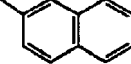
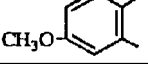
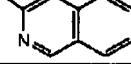
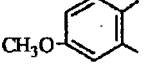
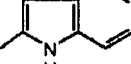
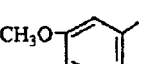
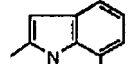
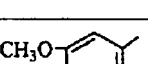
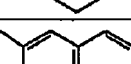
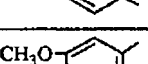
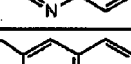
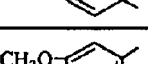

第32表

製造例番号			
	環 A	-Y-R <sup>2</sup>	物理恒数等
128			M.P. : 150-157 °C
129			M.P. : 229-229.5 °C
130			(ナトリウム塩) 無定形
131			M.P. : 186-188 °C

【0167】

【表33】

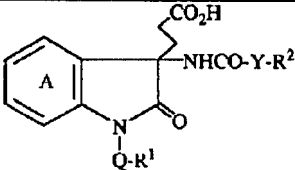
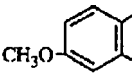
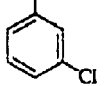
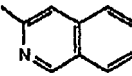
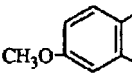

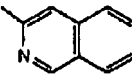
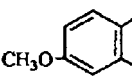

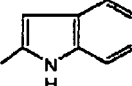
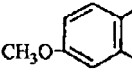

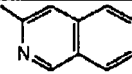
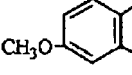

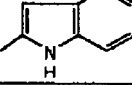
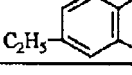
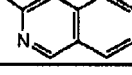
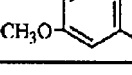
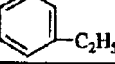
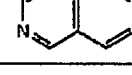
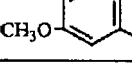
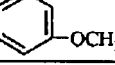
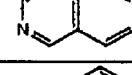
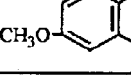
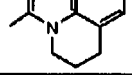
第33表

製造例番号			
	環 A	-Y-R <sup>2</sup>	物理恒数等
132			M.P. : 132.5-133 °C
133			M.P. : 125-127 °C
134			(ナトリウム塩) 無定形
135			M.P. : 193-195 °C
136			M.P. : 145-150 °C
137			M.P. : 293-295 °C
138			M.P. : 171-173 °C
139			M.P. : 214-216 °C

【0168】

【表34】

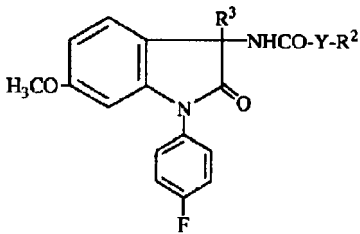
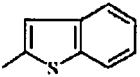
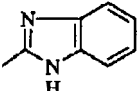
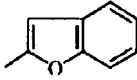
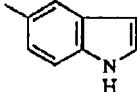
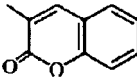
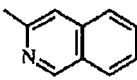
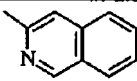
第34表

製造例番号				
	環 A	-Q-R¹	-Y-R²	物理恒数等
140				無定形
141				M.P. : 238-240 °C
142				M.P. : 170-172 °C
143				M.P. : 223-225 °C
144				M.P. : 190-191 °C
145		$-(CH_2)_4CH_3$		M.P. : ~125 °C
146				無定形
147				無定形
148		$-(CH_2)_4CH_3$		M.P. : 159-162 °C

【0169】

【表35】

第35表

製造例 番号			
	R <sup>3</sup>	-Y-R <sup>2</sup>	物理恒数等
149	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H		M.P. : 183-186 °C
150	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H		M.P. : 264-266 °C (分解)
151	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H		無定形
152	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H		M.P. : 250-253 °C
153	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H		M.P. : 241-242 °C
154	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H		M.P. : 212-213 °C
155	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H		M.P. : 175-177.5 °C

【0170】

【表36】

第36表

製造例番号			
	環 A	-Y-R <sup>2</sup>	物理恒数等
156			M.P. : 243-244 ℃
157			M.P. : 190-192 ℃
158			無定形
159			M.P. : 252-253 ℃
160			M.P. : 214-216 ℃
161			M.P. : 166-168 ℃
162			M.P. : 159-160.5 ℃

【0171】製造例163

N-[3-(2-シアノエチル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドール-3-イル]-3,4-ジクロロベンズアミド 2.00 g、トリブチルチンアジド ( $\text{Bu}_3\text{SnN}_3$ ) 3.0 g 及びトルエン 1.5 ml の混合物を、110℃で3時間加熱攪拌する。冷却後、6.4%塩酸-エタノール 50 ml 溶液を加え、室温で30分攪拌する。溶媒を留去したのち、酢酸エチル次いで飽和フッ化カリウム水溶液を加え、不溶物をろ去する。酢酸エチル層を分取し、洗浄後、濃縮する。残渣を5%水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄する。水層を10%塩酸で酸性とした後、酢酸エチル抽出し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣を酢酸エチルから再結晶して、N-{2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1-ベンチル-3-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-1H-インドール-3-イル]-3,4-ジクロロベンズアミド 1.72 g を無色針状品として得る。融点: 142-147℃、IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3340, 1705, 16

55, 1675, 1615, FAB-MS ( $m/z$ ): 489&487 ( $MH^+$ )。

【0172】製造例164

N-(3-(2-シアノエチル)-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-2-オキソ 1H インドール 3 イル) 3 イソキノリンカルボキサミド 0.647gを、製造例163と同様に処理して、N-{1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-2-オキソ-3-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル}-3-イソキノリンカルボキサミド 0.252gを得る。融点154-160℃

### 製造例165

3-(2, 3-ジヒドロ-3-(1H-インドール-2-イルカルボニル)アミノ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドール-3-イル)プロピオン酸エチルエステル375mg、アクリロニトリル530mg、1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕ウンデカ-7-エン (DBU) 3滴及びジメチルホルムアミド4mlの混合



物を、80℃で22時間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、活性炭処理し、溶媒を減圧留去して、カラメル状の残渣を得る。得られた残渣、2N水酸化ナトリウム水溶液1.4ml及びメタノール10mlの混合物を、室温で20時間攪拌する。反応液からメタノールを減圧留去した後、10%塩酸水で酸性にし、クロロホルム抽出する。抽出液を乾燥した後、溶媒を減圧留去する。残渣をジソプロピルエーテルから再結晶して、3-[3-(1-(2-シアノエチル)-1H-インドール-2-イルカルボニルアミノ)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1-ベンチル-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸150mgを得る。融点125℃。

【0173】製造例166

(S)-3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-1H-インドールと5,6-ジヒドロ-4H-ピロ[3,2,1-ij]キノリン-2-カルボン酸とを、製造例3-(1)又は製造例7-(1)と同様に処理して、(S)-N-[1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロ[3,2,1-ij]キノリン-2-カルボキサミドを得る。融点:223-224℃、 $[\alpha]^{25}_D$ :+58.33(c=0.240、クロロホルム)。

【0174】製造例167-171

対応原料化合物を製造例166と同様にして、下記の化合物を得る。

【0175】製造例167:(S)-N-[1-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロ[3,2,1-ij]キノリン-2-カルボキサミド。融点:194-195℃、 $[\alpha]^{25}_D$ :+127.8°(c=0.374、クロロホルム)。

【0176】製造例168:(S)-N-[1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド。融点:287-288℃、 $[\alpha]^{25}_D$ :+90.95°(c=0.376、クロロホルム)。

【0177】製造例169:(S)-N-[1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]-4,5-ジヒドロピロ[3,2,1-hi]インドール-2-カルボキサミド。融点:277-278℃、 $[\alpha]^{25}_D$ :+42.30°(c=0.312、クロロホルム)。

【0178】製造例170:(-)-N-[3-(2-

シアノエチル)-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]-3-イソキノリンカルボキサミド。 $[\alpha]^{25}_D$ :+80.53°(c=0.226、クロロホルム)。

【0179】製造例171:(-)-N-[3-(2-シアノエチル)-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]-3-イソキノリンカルボキサミド。 $[\alpha]^{25}_D$ : -80.70°(c=0.228、クロロホルム)。

【0180】製造例172

(+)-N-[3-(2-シアノエチル)-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]-3-イソキノリンカルボキサミド1.88gのメタノール20ml溶液に、氷冷下、塩酸ガスを飽和するまで通じ、室温にて、30分攪はんする。反応液に水140μlを加え7日間放置する。反応液を濃縮し、得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで酢酸エチルを加え抽出する。有機層を分取し、乾燥後、ろ過して濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-酢酸エチル(1:1)〕で精製して、(+)-3-{1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-[(3-イソキノリニル)カルボニルアミノ]-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル}プロピオン酸メチルエステル1.84gを、無色の無定形固体として得る。 $[\alpha]^{25}_D$ : -53.41°(c=0.468、クロロホルム)。

【0181】製造例173

(-)-N-[3-(2-シアノエチル)-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]-3-イソキノリンカルボキサミドを製造例172と同様に処理して、(-)-3-{1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-[(3-イソキノリニル)カルボニルアミノ]-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル}プロピオン酸メチルエステルを得る。 $[\alpha]^{25}_D$ : -53.81°(c=0.446、クロロホルム)。

【0182】製造例174

(+)-3-{1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-[(3-イソキノリニル)カルボニルアミノ]-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル}プロピオン酸メチルエステル1.80gのエタノール20ml溶液に、1N水酸化ナトリウム4.21mlを加え、室温で終夜攪はんする。反応液を濃縮し、残渣を非イオン性吸着樹脂(商品名:HP-20、三菱化成社製)に付して脱塩して、(+)-3-{1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-

3-[ (3-イソキノリル) カルボニルアミノ ]-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル} プロピオン酸ナトリウム 1.64 g を、無色粉末として得る。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +72.94° (c=0.414, メタノール)。

【0183】製造例175

(-) -3- {1- (4-フルオロフェニル) -2, 3-ジヒドロ-3- [ (3-イソキノリル) カルボニルアミノ ]-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル} プロピオン酸メチルエステルを、製造例174と同様に処理して、(-) -3- {1- (4-フルオロフェニル) -2, 3-ジヒドロ-3- [ (3-イソキノリル) カルボニルアミノ ]-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル} プロピオン酸ナトリウムを得る。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -72.41° (c=0.406, メタノール)。

【0184】製造例176

(1) 3-アミノ-1- (2-フルオロフェニル) -2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-1H-インドール-2-オン塩酸塩 70.00 g のジメチルスルホキシド溶液 210 ml に、アクリロニトリル 29.90 ml 及び炭酸カリウム 62.70 g を加え、アルゴンガス雰囲気下、終夜室温にて攪拌する。得られた反応液を水に注ぎ、混合物を酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮して 70.70 g の 3-[3-アミノ-1- (2-フルオロフェニル) -2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル] プロパンニトリルを褐色の油状物として得る。

【0185】(2) 3-[3-アミノ-1- (2-フルオロフェニル) -2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル] プロパンニトリルの粗生成物 70.70 g を酢酸エチル 250 ml に溶解し、この溶液に、51.21 g の (+)-ジベンゾイル酒石酸一水和物を 150 ml の酢酸エチルに溶解した溶液を、氷冷下に滴下する。結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、(S)-3-[3-アミノ-1- (2-フルオロフェニル) -2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル] プロパンニトリル (+)-ジベンゾイル酒石酸塩 (41.13 g) を淡黄色結晶として得る。本品を加熱下、180 ml のメタノールに溶解し、濃縮後、得られる残渣を酢酸エチルでトリチュレーションし、34.02 g の上記塩を無色結晶として得る (収率: 22%)。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +50.0° (c=0.420, メタノール)。融点 155-157°C。

【0186】(3) 34.02 g の (S)-3-[3-アミノ-1- (2-フルオロフェニル) -2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-

3-イル] プロパンニトリル (-)-ジベンゾイル酒石酸塩を、炭酸カリウム水溶液及び酢酸エチルの混合溶媒に、攪拌下溶解する。酢酸エチル層を分取し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮して、15.44 g の無色油状物を得る。上記油状物を無水ジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、10.19 g の 3-イソキノリンカルボン酸ナトリウム塩、6.41 g の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール及び 10.92 g の N-エチル-N'-ジエチルアミノプロピルカルボジミド塩酸塩を氷冷下に添加し、室温にて終夜攪拌する。反応液を水に注ぎ、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機層を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮して、23.85 g の (S)-N-[3- (2-シアノエチル) -1- (2-フルオロフェニル) -2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]-3-イソキノリンカルボキサミドを淡黄色油状物として得る。

【0187】製造例177

23.85 g の (S)-N-[3- (2-シアノエチル) -1- (2-フルオロフェニル) -2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]-3-イソキノリンカルボキサミド粗生成物を、80 ml の無水メタノールに溶解し、氷冷下に塩酸ガスを飽和するまで通じた後、1.71 ml の水を添加する。反応液を 1 時間、加熱還流し、冷却後、減圧下に濃縮する。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出する。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。ろ過後、ろ液を減圧下に濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン (1:1, 容量) にて精製し、22.30 g の (S)-3-[1- (2-フルオロフェニル) -2, 3-ジヒドロ-3- (3-イソキノリル) カルボニルアミノ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル] プロピオン酸メチルエステルを淡黄色無定形固休として得る (収率: 91% (製造例176 (2) の生成物から))。DI-MS (m/z) 513 (MH<sup>+</sup>), 426, 156, 128 (base)。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +66.2° (c=0.402, クロロホルム)。

【0188】製造例178

62.53 g の (S)-3-[1- (2-フルオロフェニル) -2, 3-ジヒドロ-3- (3-イソキノリル) カルボニルアミノ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル] プロピオン酸メチルエステルを、576 ml のメタノールに溶解し、氷冷下に 6.78 ml の 3N-NaOH 水溶液を添加し、室温にて終夜攪拌する。反応液を減圧下、濃縮し、残渣を 15% クエン酸水溶液で酸性とし、酢酸エチルにて抽出す

る。有機層を分取し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、15gの活性炭を加え、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。不溶物をろ去後、ろ液を減圧下に濃縮して、(S)-3-[1-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-イソキノリニル)カルボニルアミノ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸を油状物として得る〔 $[\alpha]^{25}_D + 79.8^\circ$  (c=0.426, クロロホルム)〕。本品に7.36gの炭酸ナトリウム及び200mlの水を添加し、溶液とする。この溶液を、減圧下、濃縮乾固し、残渣に500mlのアセトニトリルを添加し、加熱溶解後、不溶物をろ過により除去する。冷後、ろ液から析出する結晶をろ取し、60.07gの(S)-3-[1-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-イソキノリニル)カルボニルアミノ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸ナトリウムを無色固体として得る(収率:95%)。融点206-211°C。FAB-MS (m/z) 522 (MH<sup>+</sup>), 177, 23 (base)。〔 $[\alpha]^{25}_D + 89.7^\circ$  (c=0.406, メタノール)〕。

#### 【0189】製造例179

11.47gの(S)-3-[1-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-イソキノリニル)カルボニルアミノ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸に、1.74gの炭酸カリウム、5mlの水及び20mlのアセトニトリルを添加し溶液とする。この溶液を減圧下濃縮乾固し、残渣に100mlのアセトニトリルを添加し、加熱溶解後、不溶物をろ過により除去する。ろ液を濃縮し、残渣を100mlのアセトニトリルに加熱して溶かし、冷却後、析出する結晶をろ取し、10.91gの(S)-3-[1-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-イソキノリニル)カルボニルアミノ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸カリウム塩を無色固体として得る。融点275-277°C(分解)。FAB-MS (m/z) 576 (MH<sup>+</sup>), 538 (MH<sup>+</sup>), 192, 39 (base)。〔 $[\alpha]^{25}_D + 91.8^\circ$  (c=0.438, メタノール)〕。

#### 【0190】製造例180

(1) 3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-オン塩酸塩60gをジメチルスルホキシド200mlに溶解し、この溶液に炭酸カリウム43g、次いでアクリロニトリル20mlを添加し、アルゴン雰囲気中、室温で攪拌する。2時間後、アクリロニトリル2mlを添加し、終夜攪拌を続ける。反応液を氷水に入れ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した後に溶液を減圧下、濃縮する。析出する結晶をろ取して、3-[3-

アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロパンニトリル46.8gを得る。融点136-138°C。EI-MS (m/z) 325 (M<sup>+</sup>)。

【0191】(2) 3-[3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロパンニトリル43.7gと(-)-ジベンゾイル酒石酸40gを酢酸エチル300mlに溶解し、緩やかに攪拌しながら、終夜室温で放置する。析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで再結晶することにより、目的物の3-[3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロパンニトリル(-)-ジベンゾイル酒石酸塩26.4gを得る。融点157-158.5°C。

〔 $[\alpha]^{20}_D + 64.91^\circ$  (c=0.228, メタノール)。EI-MS (m/z): 325 (M<sup>+</sup>)。IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>): 1380, 1460, 1690, 1740, 2250。

【0192】(3) 3-[3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロパンニトリル(-)-ジベンゾイル酒石酸塩125.1gに酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、酢酸エチル層を分取する。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、次いで溶媒を減圧下に留去する。残渣をジメチルホルムアミド800mlに溶解し、この溶液にイソキノリン-3-カルボン酸ナトリウム塩40gを添加し、更に氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール27.4g及びN-エチル-N'-ジエチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩39gを添加し、攪拌する。この溶液を除々に室温に戻し、終夜攪拌する。

【0193】反応液を、水及び酢酸エチルで希釈し、酢酸エチル層を分取する。この酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過する。得られた溶液中の溶媒を減圧下に留去し、(+)-N-[3-(2-シアノエチル)-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]-3-イソキノリンカルボキサミドを油状物質として得る。〔 $[\alpha]^{25}_D + 32.52^\circ$  (c=0.412, メタノール)〕。

#### 【0194】製造例181

(+)-N-[3-(2-シアノエチル)-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]-3-イソキノリンカルボキサミド160gをメチルアルコール770mlに溶解し、氷冷下、塩酸ガスを約2時間吹き込む。次いで、水6.6mlを添加し、反応液を1時間

加熱還流する。室温に戻した後に、反応液を減圧下に濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルで希釈し、有機層を分取する。この有機層を、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2～1：1）で精製し、(+)-3-[1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-イソキノリニル)カルボニルアミノ-5-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸メチルを不定形物質として得る。 $[\alpha]_D^{25} + 7.25^\circ$  ( $c = 0.248$ , メタノール)。

#### 【0195】製造例182

(-)-3-[1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-イソキノリニル)カルボニルアミノ-5-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸メチル91gをメチルアルコール800mlに溶解し、この溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液300mlを添加し、室温で攪拌する。5時間後、溶媒を減圧下、留去し、残渣に希塩酸及び酢酸エチルを添加し、有機層を分取する。この有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に留去する。残渣をアセトニトリル-ジイソプロピルエーテルより結晶化し、ろ取することにより、90.59gの結晶を得る。ろ取した物質10gを、1.6N水酸化カリウム水溶液に溶解し、HP-20に通し、凍結乾燥する。得られた不定形物質を酢酸エチルから結晶化させ、(+)-3-[1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-イソキノリニル)カルボニルアミノ-5-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸カリウム8.29g(0.3～0.6水和物)を得る。融点280～286℃。 $[\alpha]_D^{25} + 13.07^\circ$  ( $c = 0.260$ , メタノール)。FAB-MS ( $m/z$ ): 576 ( $M^+$ ), 538 ( $MH^+$ )。IR (Nujol) ( $cm^{-1}$ ): 1520, 1570, 1670, 1730。

#### 【0196】製造例183

(-)-3-[1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-イソキノリニル)カルボニルアミノ-5-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸メチル5.62gをメチルアルコール50mlに溶解し、この溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液12mlを添加し、室温で一夜攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧下、留去し、残渣に希塩酸及び酢酸エチルを添加し、有機層を分取する。この有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過する。ろ液から、減圧下、溶媒を留去する。残渣を1N水酸化ナトリウム水溶液12ml及び水300mlに溶解し、HP-20に通し、凍結乾燥する。(+) - 3-[1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒド

ロ-3-(3-イソキノリニル)カルボニルアミノ-5-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸ナトリウム5.32g(1.5水和物)を不定形物質として得る。 $[\alpha]_D^{25} + 12.26^\circ$  ( $c = 0.326$ , メタノール)。IR (Nujol) ( $cm^{-1}$ ): 1510, 1580, 1600, 1670, 1720, FAB-MS ( $m/z$ ): 544 ( $M+Na$ ), 556 ( $M+2Na$ ), 522 ( $M^+$ )。

#### 【0197】参考例1

(1) オキサリルクロライド65ml(0.745モル)をジクロロメタン65mlに溶解した溶液に、4-メトキシ-4'-フルオロジフェニルアミン32.3g(0.149モル)をジクロロメタン120mlに溶解した溶液を氷冷下に攪拌しながら滴下し、そのまま1時間30分攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣にジクロロメタン120mlを加えて、氷冷下に塩化アルミニウム23.9g(0.179モル)を添加した後、室温で一夜攪拌する。反応終了後、反応混合物を10%塩酸で処理して析出する結晶をろ別し、水、次いでジエチルエーテルで洗浄した後、乾燥して、赤色結晶として、1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-1H-インドール-2,3-ジオン38.7gを得る。融点246～247℃。

【0198】(2) 本品13.55g(0.05モル)、ヒドロキシアミン塩酸塩10.43g(0.15モル)、炭酸ナトリウム7.95g(0.075モル)、エタノール500ml、及び水200mlの混合物を1時間加熱還流する。反応終了後、エタノールを減圧留去し、水を加え、析出する結晶をろ別する。得た結晶を水洗、乾燥し、黄色結晶として、1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-1H-インドール-2,3-ジオン-3-オキシム14.3gを得る。融点217～219℃。

【0199】(3) 本品14.3g(0.05モル)、濃塩酸8.2ml、10%パラジウム-炭素3.0g及びエタノール500mlの混合物を、室温、水素雰囲気下で夜接触還元反応に付す。触媒をろ別し、溶媒を減圧留去して得た残渣に、アセトン及びジエチルエーテルの混合溶媒を加え、無色結晶として、3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-オン (= 3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシ-1H-インドール-2(3H)-オン) 塩酸塩12.4gを得る。融点170～175℃, IR (Nujol) ( $cm^{-1}$ ): 1740, MS (DI,  $m/z$ ): 272 ( $M^+$ )。

#### 【0200】参考例2～7

対応原料化合物を、参考例1と同様に処理して、以下の化合物を得る。

【0201】参考例2: 3-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-

2-オン塩酸塩 融点182~183℃、

参考例3: 3-アミノ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン塩酸塩。融点90℃。

【0202】参考例4: 3-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-1H-インドール-2-オン塩酸塩。融点160~161℃(分解)。

【0203】参考例5: 3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-1-フェニル-1H-インドール-2-オン塩酸塩。融点172~175℃(分解)。

【0204】参考例6: 3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-1H-インドール-2-オン塩酸塩。融点180℃(分解)。

【0205】参考例7: 3-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-1H-インドール-2-オン塩酸塩。融点168~173℃(分解)。

【0206】参考例8

(1) 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2, 3-ジオン1.00gを、ジメチルホルムアミドに溶解した溶液に、室温下、水素化ナトリウム270mgを加える。反応混合物を、室温下、10分間攪はんした後、臭化ベンチル2.10gのジメチルホルムアミド5ml溶液を滴下する。反応混合物を、室温下で20分間攪はんした後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル-ヘキサン(1:5)〕で精製して、橙色結晶として、2, 3-ジヒドロ-1-ベンチル-1H-インドール-2, 3-ジオン1.31gを得る。融点: 50-51℃

(2) 本品1.23gを、参考例1-(2)及び(3)と同様に処理して、3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンチル-1H-インドール-2-オン塩酸塩1.31gを無色結晶(エタノール-ジエチルエーテルから再結晶)として得る。融点: 142-144℃

参考例9

2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2, 3-ジオン14.7gを、参考例1-(2)及び(3)と同様に処理して、3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン塩酸塩16.9gを得る(エタノール-ジエチルエーテルから再結晶)。融点: 199℃。

【0207】参考例10

(1) m アニシジン70.5gの塩化メチレン溶液500ml溶液に、トリエチルアミン120ml及び無水酢酸56.7mlを、氷冷下、滴下する。滴下終了後、反応液を、洗浄、乾燥し、不溶物をろ去する。ろ液を濃縮して、得られる残さを、ヘキサノール-酢酸エチルから再結晶して、N-(3-メトキシフェニル)アセトアミド80.9gを、淡黄色針状晶として得る。融点: 81-

82℃

(2) 水素化ナトリウム60%オイル懸濁液10.65gを、無水ジメチルホルムアミド100mlに、アルゴン雰囲気下懸濁する。該懸濁液に、本品40.00gのジメチルホルムアミド100ml溶液、次いでn-ペンチルプロミド38.23gを氷冷下に滴下し、0℃から徐々に室温まで昇温させ、5時間攪はんする。反応液を水に注ぎ、析出する油状物を酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、不溶物をろ去する。ろ液を濃縮して、N-(3-メトキシフェニル)-N-ペンチルアセトアミド67.76gを淡黄色油状物として得る。

【0208】(3) 本品67.76gのエタノール200ml溶液に、濃塩酸100mlを加え、24時間、加熱還流する。反応液を濃縮し、残渣をクロロホルムで抽出する。炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とした後、有機層を分取し、乾燥後、不溶物をろ去する。ろ液を濃縮して得られる褐色油状物を、エタノール-塩酸処理で塩酸塩とした後、アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶して、N-ペンチル-m-アニシジン塩酸塩47.05gを、無色針状晶として得る。融点: 110-112℃。

【0209】(4) 本品47.00gを、参考例1-(1)~(3)と同様に処理して、3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-1-ベンチル-1H-インドール-2-オン塩酸塩33.39gを、無色針状晶(アセトンから再結晶)として得る。融点: 178-180℃。

【0210】参考例11~13

対応原料化合物を、参考例10と同様に処理して、以下の化合物を得る。

【0211】参考例11: 3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-5-メトキシ-1-ベンチル-1H-インドール-2-オン塩酸塩。融点: 163-165℃。

【0212】参考例12: 3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-1-ベンチル-1H-インドール-2-オン塩酸塩。融点: 184.5-187℃。

【0213】参考例13: 3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-6-エチル-1-ベンチル-1H-インドール-2-オン塩酸塩。融点: 157-159℃

参考例14

(1) N-(3-エチルフェニル)アセトアミド11g、銅粉9g、炭酸カリウム19.8g及びm-プロモアニソール26.7gの混合物を200℃、3日間攪はんする。反応液から不溶物をろ去し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル-ヘキサン(1:3)〕で精製する。得られた物質に、水酸化カリウム16.6g、水8.7ml、エタノール170mlを加え、1時間、加熱還流する。反応液から溶媒を留去し、残渣に水及び酢酸エチルを加え、有機層を分取し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去して、N-(3-エチルフェ

ニル)-N-(3-メトキシフェニル)アミン15.0 gを、油状物として得る。IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 1600, 1490, 1460, MS ( $m/z$ ): 227 ( $M^+$  base)。

【0214】(2) 本品を参考例1-(1)~(3)と同様に処理して、3-アミノ-1-(3-エチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-1H-インドール-2-オン塩酸塩を、泡状物として得る。

【0215】参考例15及び16  
対応原料化合物を参考例14と同様に処理して、以下の化合物を得る。

【0216】参考例15: 3-アミノ-2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-1-(3-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-オン塩酸塩。IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1730, 1630, 1600, 1470, 1380, MS ( $m/z$ ): 284 ( $M^+$ ), 255 (base)。

【0217】参考例16: 3-アミノ-6-エチル-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン塩酸塩。融点: 213-215℃。

#### 参考例17

(1) 水素化ホウ素ナトリウム8gのジクロロエタン300ml懸濁液に、氷冷下、酢酸45mlを1時間かけて滴下する。該混合物に、*m*-アニシジン17.48g及びシクロヘキサノン16mlのジクロロエタン50ml溶液をゆっくり加え、室温で40分攪はんする。反応液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル-ヘキサン(1:5)〕で精製して、シクロヘキシル-(3-メトキシフェニル)アミン29.37gを、油状物として得る。IR (Neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 2920, 2850, 1615, 1510, 1500, 1450, MS ( $m/z$ ): 205 ( $M^+$ ), 162。

【0218】(2) 本品を参考例1-(1)~(3)と同様に処理して、3-アミノ-1-シクロヘキシル-2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-1H-インドール-2-オン塩酸塩を得る。融点: 185℃。

【0219】参考例18  
対応原料化合物を参考例17と同様に処理して、3-アミノ-1-シクロペンチル-2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-1H-インドール-2-オン塩酸塩を得る。融点: 183-185℃。

#### 【0220】参考例19:

(1) 2,2-ジメチル-N-(3-メトキシフェニル)プロパンアミド[R. M. Soli et al, Journal of Organic Chemistry, 53, 2844 (1988) に従い合成した] 5.75gのテトラヒドロフラン100ml溶液に、アルゴン雰囲気下、水冷で、1.6Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液43mlを滴下する。氷冷下、混合物を

2時間攪はんした後、ジエチルオキサレート18mlを加え、室温で2時間攪はんする。反応液に水を加え、酢酸エチル抽出し、抽出液を洗浄、乾燥して、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-酢酸エチル(5:1)〕で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、2-(2,2-ジメチルプロパノイルアミノ)-6-メトキシベンゼン- $\alpha$ -オキソ酢酸エチルエステル2.86gを、薄黄色結晶として得る。融点: 99-100℃。

【0221】(2) 本品2.85g、濃塩酸30ml、エタノール30mlの混合物を、2.5時間加熱還流する。反応液から溶媒を留去する。残渣を水で希釈し、炭酸水素ナトリウムで塩基性とした後、クロロホルム抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をクロロホルムで温浸し、ジイソプロピルエーテル、ヘキサンで処理し、析出する結晶をろ取して、2,3-ジヒドロ-4-メトキシ-1H-インドール-2,3-ジオン1.49gを、橙色結晶として得る。融点: 198-200℃。

【0222】(3) 本品を参考例8-(1)と同様に処理して、2,3-ジヒドロ-4-メトキシ-1-ベンチル-1H-インドール-2,3-ジオンを得る。融点: 80-82℃

(4) 本品を参考例1-(2)及び(3)と同様に処理して、3-アミノ-2,3-ジヒドロ-4-メトキシ-1-ベンチル-1H-インドール-2-オン塩酸塩を得る。融点: 130-136℃。

#### 【0223】参考例20

(1) 3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-オン塩酸塩4.00g(0.013モル)を無水ジクロロエタン80ml中に懸濁し、アルゴン雰囲気下でフタル酸無水物2.69g(0.0182モル、1.4当量)を一度に加えた後、トリエチルアミン2ml(0.0143モル)を10分間かけて滴下する。次いで室温で10分間攪拌した後、さらに油浴上で一夜還流する。過剰のフタル酸無水物をトリエチルアミン2ml及びメタノール2mlを加えた後20分間還流して分解する。反応混合物を減圧下で濃縮した後、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥する。酢酸エチルを留去して得た残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶することにより、3-(1,2-ジヒドロ-1,3-ジオキソイソインドール-2-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-オン4.50gを、無色結晶として得る。融点: 208.5~210.0℃, IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1730, 1715, 1495, 1400, 1225, 1210, 750, 715, MS (DI,  $m/e$ ): 402 ( $M^+$ , base), 227, 184, 76。

【0224】(2) 本品4.50g(0.0112モル)をアセトン80mlに溶解した溶液に、アルゴン雰囲気

気下で、炭酸カリウム4.64g(0.0336モル)及びヨウ化メチル1.39ml(0.0224モル)を加えて、室温で1夜激しく攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮して得た残渣を酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得た残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、3-(1,2-ジヒドロ-1,3-ジオキソイソインドール-2-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-2-オン3.22gを淡黄色結晶として得る。母液からの再結晶により、さらに0.70gの標記化合物を得る。融点:207~208℃, IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1725, 1515, 1490, 1220, 1040, 835, 715, 655, 560, 520, 475, MS (DI, m/z): 416 ( $M^+$ , base), 401 ( $M^+$ -Me), 373, 343, 241, 226, 198。

【0225】(3)本品3.20g(0.00768モル)をテトラヒドロフラン30mlとエタノール30mlの混合溶媒に溶解した溶液に、抱水ヒドラジン447 $\mu$ l(0.00922モル)を室温で滴下する。一夜攪拌を続けた後、テトラヒドロフラン20ml、エタノール20ml及び抱水ヒドラジン447 $\mu$ lをそれぞれ追加し、8時間加熱還流する。反応混合物を室温まで冷却した後、析出した不溶物を濾別し、濾液を濃縮して残渣を得る。この残渣を酢酸エチルに溶解する。不溶物を濾別して得た濾液を減圧下で濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム:酢酸エチル(1:1)〕により精製して、3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-2-オン2.10gを、無色針状晶として得る。融点:163~164℃, IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1710, 1610, 1490, 1225, 1200, 1000, 835, 715, 655, 560, 520, 475, FAB-MS (m/z): 287 ( $MH^+$ ), 286 ( $M^+$ ), 270 ( $M^+$ -NH<sub>2</sub> base), 258 ( $M^+$ -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)。

#### 【0226】参考例21

3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-1H-インドール-2-オン塩酸塩5.00gのジメチルスルホキシド30ml懸濁液に、アルゴン雰囲気下、アクリロニトリル1.2ml及び炭酸カリウム4.48gを加え、室温で9時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-酢酸エチル(1:1)〕で精製して、3-[3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]アロパニトリル3.48gを、淡黄色油状物として得る。

#### 【0227】参考例22

3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-2-オンの光学分割

(1) d1体の3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-2-オン9.26g及びジベンゾイル-L-酒石酸(以下DBTとする)11.72gを酢酸エチル80mlとともに加熱溶解する。酢酸エチルを留去したのち、再度酢酸エチル40mlを加え、ジイソプロピルエーテル20mlを加温下に添加する。冷却後、析出する結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチル(1:1v/v)で洗浄し、乾燥して無色粉末の相当する(S)体の(-)-DBT塩7.71gを得る。融点:164.5~167℃(分解)。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -78.12°(c=0.896, メタノール)、光学純度:99.7%ee(後述する光学活性HPLCにより測定する)。

【0228】遊離塩基:(S)-3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-2-オン 融点:160~161℃。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: 72.38°(c=1.014, クロロホルム)。

【0229】(2)濾液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、水、次いで食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。残渣にジベンゾイル-D-酒石酸6.45gを加え、酢酸エチル20mlとともに加熱溶解する。冷却後、析出する結晶を濾取し、イソプロピルエーテル-酢酸エチル(1:1v/v)30mlで洗浄し、乾燥して無色粉末の相当する(R)体の(+)-DBT塩8.31gを得る。融点:163.0~164℃(分解)。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +76.29°(c=0.928, メタノール)、光学純度:99.9%cc(後述する光学活性HPLCにより測定する)。

【0230】遊離塩基:(R)-3-アミノ-3-メチル-1-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン 融点:160~161℃。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +74.05°(c=1.426, クロロホルム)。

【0231】(3)絶対配置の決定は上記化合物の3-(p-トルエンスルホニル)アミノ誘導体のX線構造解析により行う。

#### 【0232】光学純度の測定

HPLC条件

カラム:Optipac XC 3.9X300mm(Waters社製)  
溶出溶媒:ヘキサン-イソプロパノール(50/50 v/v)

流速:0.5ml/min

検出波長:UV 254nm

上記条件において、d1体は分離する。

【0233】保持時間

(R)体：9.27分

(S)体：15.80分。

【0234】参考例23

d1体の3-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-メチル-1H-インドール-2-オンを、参考例22と同様に処理して、以下の化合物を得る。

【0235】(R)体(-)-DBT塩：融点167.5~169.5℃、 $[\alpha]_D^{20}$ ：-60.14°(c=0.562,メタノール)、99.3%ee。

【0236】遊離塩基：(R)-3-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-メチル-1H-インドール-2-オン  $[\alpha]_D^{20}$ ：+63.33°(c=0.960,クロロホルム)。

【0237】(S)体(+)-DBT塩：融点165.5~167℃、 $[\alpha]_D^{20}$ ：+59.51°(c=0.578,メタノール)、99.2%ee。

【0238】遊離塩基：(S)-3-アミノ-3-メチル-1-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン  $[\alpha]_D^{20}$ ：-63.46°(c=0.936,クロロホルム)。

【0239】参考例24

d1体の3-[3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロパノニトリルを、参考例22と同様に処理して、以下の化合物を得る。

【0240】(-)-DBT塩：融点175~177

℃、 $[\alpha]_D^{25}$ ：-67.94°(c=0.836,メタノール)、99.9%ee。

【0241】(+)-DBT塩：融点169~170

℃、 $[\alpha]_D^{25}$ ：+62.14°(c=0.856,メタノール)、99.9%ee。

【0242】

【発明の効果】本発明の有効成分である2-オキシインドリン誘導体(I)及びその薬理的に許容しうる塩は、優れたコレシストキニン拮抗作用を有し、優れた膵外分泌抑制作用を示す。また、本発明の化合物は毒性が低い。ため、医薬として使用する場合安全性の高い医薬となりうるものである。例えば、(S)-3-[1-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-イソキノリニル)カルボニルアミノ-6-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸ナトリウム又は(+)-3-[1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-イソキノリニル)カルボニルアミノ-5-メトキシ-2-オキソ-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸ナトリウムをラットに1g/kg経口投与しても、一般症状に変化を生じなかった。

【0243】このため、本発明の医薬組成物は、急性膵炎、慢性膵炎、過剰性膵液分泌、膵癌、インスリノーマ、高インスリン血症などの膵臓障害、過敏性腸症候群、逆流性食道炎、過剰胃液分泌などの胃腸疾患、もしくは、胆石痛などの他の消化器系疾患、または、悪心、嘔吐、食欲不振、消化不良など諸症状の予防または治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A61K 31/445			A61K 31/445	
31/47	ACJ		31/47	ACJ
31/495			31/495	
31/535			31/535	
//C07D 209/40			C07D 209/40	
401/06	209		401/06	209
401/12	209		401/12	209
401/14	209		401/14	209
403/12	209		403/12	209
405/12	209		405/12	209
409/12	209		409/12	209
471/06			471/06	
487/06		9271-4C	487/06	